

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Evaluación de la eficacia y seguridad del crosslinking corneal en el tratamiento del queratocono

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Silvia Pérez Trigo

Directores

José Manuel Benítez del Castillo
David Díaz Valle
José María Martínez de la Casa

Madrid, 2014



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA
Y OTORRINOLARINGOLOGÍA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD
DEL CROSSLINKING CORNEAL EN EL
TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

SILVIA PÉREZ TRIGO

Bajo la dirección de los doctores

José Manuel Benítez del Castillo

David Díaz Valle

José María Martínez de la Casa

Madrid. 2014

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL **CROSSLINKING CORNEAL** EN EL TRATAMIENTO DEL **QUERATOCONO**

Universidad Complutense de Madrid



Memoria presentada por
SILVIA PÉREZ TRIGO
para optar al Grado de Doctor
Madrid. 2014

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL EN EL TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO

Silvia Pérez Trigo

Tesis Doctoral
Universidad Complutense de Madrid

Directores
VºBº

José Manuel
Benítez del Castillo
Catedrático
Oftalmología

David
Díaz Valle
Profesor Asociado
Oftalmología

José María
Martínez de la Casa
Profesor Titular
Oftalmología

Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid



José Manuel Benítez Del Castillo, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

David Díaz Valle, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid y acreditado por ANECA como profesor titular de Universidad, como director,

y

José María Martínez de la Casa, Profesor Titular de Oftalmología del Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid, como director,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “**Evaluación de la eficacia y seguridad del crosslinking corneal en el tratamiento del queratocono**” ha sido realizada bajo nuestra dirección por Dña. Silvia Pérez Trigo desde el año 2007 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Madrid, 2014

**José Manuel
Benítez del Castillo**

Catedrático
Oftalmología

**David
Díaz Valle**

Profesor Asociado
Oftalmología

**José María
Martínez de la Casa**

Profesor Titular
Oftalmología

**Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid**



AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis tutores, José Manuel Benítez Del Castillo, David Díaz Valle y José María Martínez de la Casa, por confiar en mí para este proyecto, por su dedicación y su paciencia.

A José María Vázquez Molini, por tantas horas de trabajo compartidas, por ser un gran profesional y excelente persona.

A Ricardo Cuiña Sardiña, por haber sido partícipe de esta Tesis en el campo quirúrgico y haber compartido conmigo sus fieles pacientes.

A Cristina Fernández Pérez y Náyade del Prado González, por su infinita paciencia y su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este proyecto.

A todos aquellos que compartieron conmigo mis años de residencia en el Hospital Universitario Clínico San Carlos: residentes, adjuntos y personal sanitario. Fue un placer aprender y trabajar a vuestro lado.

A María Isabel Redondo García, Esperanza Gutiérrez Díaz y Pilar Tejada Palacios, por darme la oportunidad de trabajar en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Doce de Octubre. Les estaré eternamente agradecida.

A Álvaro Bengoa González, María Dolores Lago Llinás y Enrique Mencía Gutiérrez, a los que considero grandes compañeros, maestros y sobre todo amigos, gracias por vuestro apoyo incondicional.

A Aurora Ruiz Calvo, por compartir conmigo los buenos y malos momentos de la carrera, residencia y vida oftalmológica. Espero que nuestros caminos se crucen de nuevo.

A mis grandes amigas del colegio y universidad, por el tiempo que este proyecto les ha robado, por su comprensión y confianza en todo lo que hago.

A mis padres, ejemplo de trabajo y dedicación a sus hijos. Por enseñarme que en la vida hay que trabajar duro y con pasión. Y porque todo lo que soy se lo debo a ellos.

A mis hermanos por ser mi ejemplo a seguir, por su cariño y ayuda.

A mis sobrinas, porque esta Tesis les ha robado tardes de juego con su madrina, gracias por vuestra eterna sonrisa.

A ti, Alberto, por tus sabios consejos, tu amor y eterno apoyo, por todos estos años y por lo que nos queda por vivir juntos.

ÍNDICE

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
ÍNDICE	15
TABLA DE ABREVIATURAS	21
RESUMEN	27
SUMMARY	37
HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS	47
COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS	51
INTRODUCCIÓN	55
1. QUERATOCONO	57
1.1. DEFINICIÓN	57
1.2. HISTORIA	57
1.3. EPIDEMIOLOGÍA	58
1.4. FACTORES DE RIESGO	58
1.5. FISIOPATOLOGÍA	61
1.6. HISTOPATOLOGÍA	63
1.7. DIAGNÓSTICO	64
1.8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	71
1.9. CLASIFICACIÓN	72
2. PRESIÓN INTRAOCULAR	73
2.1. DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO Y PRESIÓN INTRAOCULAR	73
2.2. MEDIDA DE LA PIO. DIFERENTES MÉTODOS DE TONOMETRÍA	73
2.3. QUERATOCONO Y PIO	77
3. TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO	78
3.1. CORRECCIÓN ÓPTICA	78
3.2. CROSSLINKING CORNEAL	79
3.3. LÁSER EXCIMER: QUERATECTOMÍA FOTORREFRACTIVA	85
3.4. SEGMENTOS CORNEALES INTRAESTROMALES	86
3.5. LENTES INTRAOCULARES	89
3.6. QUERATOPLASTIA	91
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	95
OBJETIVOS	101
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	105
1. TIPO DE ESTUDIO	107
2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	107
3. CALENDARIO DE VISITAS	108
4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	109
5. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	109
5.1. HISTORIA CLÍNICA	109
5.2. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA	109
6. CIRUGÍA	114
6.1. PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA	114
6.2. ANESTESIA TÓPICA, ANTISEPSIA Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE	114
6.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA	115
6.4. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO	116
6.5. SEGUIMIENTO EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO	116

7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	116
7.1. VARIABLES GENERALES	116
7.2. VARIABLES OFTALMOLÓGICAS	116
8. RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE DATOS	118
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	118
RESULTADOS	121
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	123
1.1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	123
1.2. PARÁMETROS BASALES	124
1.3. PRESIÓN INTRAOCULAR BASAL	131
2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	132
2.1. PARÁMETROS DE EFICACIA DEL CROSSLINKING CORNEAL	132
2.2. PARÁMETROS DE SEGURIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL	195
2.3. RESULTADOS DEL CONTROL TENSIONAL	205
DISCUSIÓN	217
1. PARÁMETROS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CXL	219
1.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO	219
1.2. PARÁMETROS DE EFICACIA DEL CROSSLINKING CORNEAL	220
1.3. PARÁMETROS DE SEGURIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL	233
2. ESTUDIO TENSIONAL	238
2.1. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO DE PERKINS®	238
2.2. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO DE PASCAL®	239
2.3. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO ICARE®	239
2.4. MEDIDA DE LA PIO DESPUÉS DEL CXL EN LA LITERATURA	240
2.5. CORRELACIÓN ENTRE LOS TONÓMETROS DE PERKINS®, PASCAL® E ICARE®	240
2.6. ANÁLISIS DE LAS GRÁFICAS DE BLAND ALTMAN	241
2.7. GLAUCOMA Y QUERATOCONO	242
3. REPERCURSIÓN DEL CXL EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON QUERATOCONO	243
3.1. CAMBIOS A CORTO PLAZO	243
3.2. CAMBIOS A LARGO PLAZO	243
4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	245
CONCLUSIONES	247
BIBLIOGRAFÍA	251
ANEXO	261

ABREVIATURAS

TABLA DE ABREVIATURAS

AVL	Agudeza visual de lejos
AVCC	Agudeza visual de lejos con corrección
AVSC	Agudeza visual de lejos sin corrección
AGEs (Advanced glycation end products)	Productos finales de glicosilación avanzada
CA	Cámara anterior
CCT	Grosor corneal central
c/g	Ciclos/grado
CH	Histéresis corneal
CKI	Índice central de queratocono
CRF	Factor de resistencia corneal
CXL	Crosslinking corneal
DALK (Deep anterior lamellar keratoplasty)	Queratoplastia lamelar anterior profunda
DE	Desviación estándar
Dp	Dioptrías
EE	Equivalente esférico
EE _M	Error estándar de la media
ETDRS (Early treatment diabetic retinopathy study)	Estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética
FDA (Food and drug Administration)	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
GAT (Goldmann applanation tonometer)	Tonómetro de aplanación de Goldmann
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
ICL	Implantable collamer lens
ICRS	Segmentos corneales intraestromales
IHD	Índice de descentramiento por elevación
IL1	Interleuquina 1
IL 6	Interleuquina 6
ISV	Índice de variación de superficie
IVA	Índice de asimetría vertical
HA	Humor acuoso
KI	Índice de queratocono
Kmax	Queratometría máxima
Km	Queratometría media

Kmin	Queratometría mínima
LASIK	<i>Laser-assisted in situ keratomileusis</i>
LDC	Lentes de contacto
LH	Lámpara de hendidura
LIO	Lente intraocular
LogMAR	Escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución
mmHg	Milímetros de mercurio
MMP	Metaloproteínasas
mW/cm ²	Milivatio por centímetro cuadrado
OCT (<i>Optical coherence tomography</i>)	Topografía de coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
ORA (<i>Ocular response analyzer</i>)	Analizador de respuesta ocular
PALK (<i>Pachymetry-assisted laser keratectomy</i>)	Queratoplastia lamelar láser asistida por paquimetría
PCA	Profundidad de la cámara anterior
PDCT (<i>Pascal dynamic contour tonometer</i>)	Tonómetro de contorno dinámico de Pascal®
PIO	Presión intraocular
PIOcc	Presión intraocular córnea-compensada
PIOG	Presión intraocular correlacionada con el tonómetro de Goldmann®
PMMA	Polimetilmetacrilato
PRK (<i>Photorefractive keratotomy</i>)	Queratectomía fotorrefractiva
QL	Queratoplastia lamelar
QP	Queratoplastia penetrante
Rmin	Radio mínimo
RT (<i>Rebound tonometer</i>)	Tonómetro de rebote
SODI	Superóxido dismutasa I
TKC	Clasificación topográfica de queratocono
TNF- α	Factor de necrosis tumoral tipo α
UV	Ultravioleta
VCA	Volumen de la cámara anterior

RESUMEN

RESUMEN

■ INTRODUCCIÓN

El queratocono es la ectasia corneal más frecuente. En esta patología, la córnea adquiere una forma cónica debido a su adelgazamiento y protrusión. Tiene una incidencia de 1 caso por 2.000 habitantes/año y una prevalencia estimada de 54,50 casos por cada 100.000 habitantes. Comienza en la pubertad y progresa a lo largo de la segunda o tercera década de la vida hasta que se estabiliza. Su gravedad puede variar desde un astigmatismo irregular leve a un adelgazamiento severo con protrusión grave y cicatrización corneal que requiera una queratoplastia. Como resultado, esta enfermedad conlleva una pérdida de la función visual de un grado leve a moderado.

El manejo del queratocono depende del estadio evolutivo de la enfermedad. En estadios iniciales, se emplea el tratamiento óptico con gafas correctoras y/o lentes de contacto. Cuando el paciente presenta intolerancia a las lentes de contacto y/o la agudeza visual no es suficiente con corrección óptica, es necesario progresar en el algoritmo terapéutico. La queratoplastia ha sido hasta hace pocos años la única técnica quirúrgica capaz de proporcionar una agudeza visual satisfactoria en estos pacientes. Sin embargo, las posibles complicaciones intraoperatorias graves, como la hemorragia coroidea masiva y postoperatorias, como el rechazo del injerto, el glaucoma y la formación de catarata, han motivado la búsqueda de nuevas técnicas que eviten la necesidad de una queratoplastia.

En los últimos años se han introducido nuevos tratamientos para el queratocono en progresión. Los dos últimos tratamientos utilizados en estos pacientes son los segmentos corneales intraestromales (ICRS) y el *crosslinking* corneal (CXL). El objetivo principal de los segmentos corneales es la modificación de la estructura corneal mediante su inserción en el estroma, aplanando el área del cono para mejorar la agudeza visual. Actualmente, se está estudiando su efecto en la detención de la progresión de la enfermedad.

El *crosslinking* corneal surge de la necesidad de frenar la progresión del queratocono en las fases más precoces de la enfermedad para evitar la disminución de visión y las complicaciones posteriores que conlleva. Su efecto principal es el fortalecimiento de las uniones entre las fibrillas del colágeno corneal. Esto se consigue gracias a la activación de la riboflavina con luz ultravioleta, que actúa como fotosensibilizador produciendo reacciones de oxidoreducción en las moléculas de colágeno, que endurece su estructura e incrementa la rigidez corneal.

Por otra parte, las características corneales de los pacientes con queratocono y los cambios producidos por la propia historia natural de la enfermedad, como por ejemplo cambios de grosor, rigidez y curvatura, pueden dificultar la medida de la presión intraocular (PIO).

Distintos estudios han demostrado que algunos de los tonómetros más utilizados en la práctica habitual, como el tonómetro de aplanación de Goldmann®, tienden a subestimar la PIO en ojos con queratocono, principalmente por la reducción del grosor corneal. Mientras que los tonómetros de última generación, como el tonómetro de contorno dinámico de Pascal®, no se ven afectados por el grosor corneal central.

Además, no sólo la progresión de la enfermedad provoca cambios en la biomecánica corneal, los nuevos tratamientos con ICRS o el CXL también los producen. Estas premisas hacen necesario determinar cuál es el tonómetro más adecuado para medir la PIO en pacientes con ectasias corneales y conocer cómo se comporta respecto al *gold standard* en las posibles situaciones que puedan acontecer.

■ OBJETIVOS

La presente Tesis Doctoral se diseñó con tres objetivos bien definidos:

1. Evaluar los efectos del *crosslinking* corneal sobre la agudeza visual, refracción, queratometría, índices topográficos, paquimetría y parámetros anatómicos de cámara anterior en casos de queratocono en progresión.
2. Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento con *crosslinking* corneal.
3. Analizar la concordancia entre las medidas de la presión intraocular tomada con el tonómetro de aplanación, el tonómetro de contorno dinámico y el tonómetro de rebote en pacientes con queratocono antes y después del *crosslinking* corneal.

■ SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio longitudinal prospectivo y controlado, no aleatorizado. La muestra incluida estaba formada por 30 pacientes con queratocono en progresión bilateral (60 ojos), que fueron intervenidos de *crosslinking* corneal en uno de sus ojos. Se incluyó en el grupo de tratamiento el ojo que presentaba mayor grado de progresión de la enfermedad al inicio del estudio y el ojo contralateral fue considerado como grupo control.

Los pacientes debían haber sido diagnosticados de queratocono en progresión en ambos ojos al menos seis meses antes del inicio del estudio. La progresión se definió como un aumento de ≥ 1 Dp en el cilindro manifiesto, un incremento de $\geq 0,50$ Dp en el equivalente esférico, un incremento de ≥ 1 Dp en la queratometría máxima observado en tres topografías consecutivas y/o una disminución del grosor corneal central $>5\%$ observados en tres topografías consecutivas en los seis meses previos. Además, el espesor corneal central debía ser de al menos 400 μm en el punto más fino de la córnea. Para definir el grado de queratocono inicial se utilizó la clasificación de Amsler-Krumeich.

Se estudió la eficacia y seguridad del *crosslinking* corneal comparando ambos grupos entre sí. Las variables utilizadas para evaluar su eficacia fueron el grado de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich, agudeza visual con y sin corrección (AVCC y AVSC), refracción subjetiva, queratometría, índices topográficos, parámetros de elevación, paquimetría y parámetros anatómicos de cámara anterior medidos con el topógrafo corneal OCULUS Pentacam®.

Los parámetros empleados para analizar su seguridad fueron estudio endotelial, grosor macular y la aparición de complicaciones como el *haze* corneal.

Además, también se realizó un control de la presión intraocular empleando tres tonómetros (tonómetro de aplanación de Perkins®, tonómetro de contorno dinámico de Pascal® y tonómetro de rebote ICare®).

Todas las variables anteriores y la medida de la presión intraocular con los tres tonómetros fueron registradas en una visita previa al tratamiento, al mes, 3, 6 y 12 meses posteriores al mismo.

■ RESULTADOS

En el estudio de las variables de eficacia, los datos más relevantes consistieron en cambios a los 12 meses estadísticamente significativos en el grupo de tratamiento en la AVSC y AVCC (medidas en escala LogMAR) respecto sus valores basales, con una mejoría media de 0,10 (IC95% 0,16; 0,04) ($p=0,003$) en la AVSC y de 0,07 (IC95% 0,11; 0,04) ($p=0,000$) en la AVCC.

Al comparar la queratometría máxima (Kmax) basal con cada una de las visitas entre el grupo de tratamiento y el grupo control, a los 6 meses la Kmax descendió de media en el grupo de tratamiento 0,47 Dp (EE_M 0,18) ($p=0,042$) y a los 12 meses 0,27 Dp (EE_M 0,20) ($p=0,204$). Un descenso similar se encontró en la queratometría media (Km) en el grupo de tratamiento al realizar el mismo análisis, donde a los 6 meses la Km descendió de media 0,40 Dp (EE_M 0,16) ($p=0,040$) y a los 12 meses 0,21 Dp (EE_M 0,14) ($p=0,056$).

En referencia a los índices topográficos: a los 12 meses en el grupo de tratamiento el IHD disminuyó de media respecto al valor basal 0,01 (IC95% 0,02; 0,00) ($p=0,044$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al comparar los valores basales del CKI y Rmin con sus valores al final del seguimiento. En el grupo de tratamiento hubo un aumento medio del CKI de 0,01 (EE_M 0,00) ($p=0,036$) y un aumento medio del Rmin de 0,07 (DE: 0,04) ($p=0,005$).

En el grupo de tratamiento la elevación en el ápex en la cara anterior disminuyó de media 3,17 μm al final del seguimiento (IC95% 5,30; 1,04) ($p=0,005\%$).

En los tres parámetros de paquimetría (central, mínima y en el ápex) no se observaron cambios estadísticamente significativos respecto al valor basal al final de seguimiento en el grupo de tratamiento.

No se registraron complicaciones en ninguno de los pacientes, a excepción de la aparición de distintos grados *haze* corneal leve que desapareció en todos los casos antes del final del seguimiento.

Tabla 1. Resumen de los resultados de las variables de eficacia.

VARIABLES EFICACIA	Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i – visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i – visita 0 Media (EE _m)	p ₁
AVSC (escala LogMAR)					
Basal	0,54 (0,37)	0,47 (0,37)			
6 meses	0,49 (0,37)	0,42 (0,40)	-0,05 (0,03)	-0,05 (0,04)	0,994
12 meses	0,44 (0,37)	0,43 (0,37)	-0,10 (0,03)*	-0,03 (0,05)	0,246
AVCC (escala LogMAR)					
Basal	0,16 (0,23)	0,14 (0,19)			
6 meses	0,12 (0,20)	0,09 (0,24)	-0,05 (0,02)	-0,05 (0,03)	0,992
12 meses	0,09 (0,20)	0,11 (0,26)	-0,07 (0,02)*	-0,03 (0,03)	0,219
Kmax (Dp)					
Basal	48,21 (3,11)	47,71 (3,62)			
6 meses	47,74 (3,38)	47,84 (3,55)	-0,47 (0,18)	0,13 (0,23)	0,042
12 meses	47,94 (3,28)	47,83 (3,61)	-0,27 (0,20)	0,12 (0,23)	0,204
Km (Dp)					
Basal	46,19 (3,52)	46,23 (3,38)			
6 meses	45,80 (3,63)	46,35 (3,33)	-0,40 (0,16)	0,12 (0,19)	0,040
12 meses	45,98 (3,32)	46,50 (3,41)	-0,21 (0,14)	0,25 (0,19)	0,056
CKI					
Basal	1,02 (0,06)	1,04 (0,05)			
6 meses	1,03 (0,05)	1,04 (0,06)	0,01 (0,00)	0,00 (0,00)	0,018
12 meses	1,03 (0,05)	1,05 (0,06)	0,01 (0,00)	0,01 (0,00)*	0,036
IHD					
Basal	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)			
6 meses	0,08 (0,06)	0,13 (0,21)	-0,01 (0,00)	0,06 (0,04)	0,084
12 meses	0,08 (0,06)	0,06 (0,04)	-0,01 (0,00)*	-0,01 (0,01)	0,755
Rmin					
Basal	6,23 (0,54)	6,40 (0,65)			
6 meses	6,31 (0,54)	6,33 (0,68)	0,08 (0,03)	-0,06 (0,05)	0,020
12 meses	6,30 (0,58)	6,27 (0,72)	0,07 (0,04)	-0,12 (0,05)*	0,005
Elevación cara anterior ápex (µm)					
Basal	34,43 (19,87)	28,03 (15,93)			
6 meses	33,40 (21,12)	26,67 (15,49)	-1,03 (0,94)	-1,37 (1,26)	0,832
12 meses	31,27 (19,39)	26,57 (14,85)	-3,17 (1,04)*	-1,47 (1,22)	0,294
Paquimetría central (µm)					
Basal	485,23 (40,90)	479,13 (53,31)			
6 meses	467,17 (50,76)	485,03 (51,95)	-18,07 (5,01)	5,90 (3,19)	0,000
12 meses	483,90 (45,48)	494,63 (54,71)	1,33 (4,02)	15,50 (3,56)	0,003
Paquimetría mínima (µm)					
Basal	462,63 (38,67)	464,83 (58,24)			
6 meses	443,37 (52,47)	469,07 (57,24)	-19,27 (5,29)	4,23 (2,99)	0,000
12 meses	456,83 (51,76)	476,17 (61,64)	-5,80 (5,12)	11,33 (3,81)	0,009
Paquimetría en el ápex (µm)					
Basal	477,47 (41,49)	474,00 (57,80)			
6 meses	458,83 (50,27)	481,50 (54,64)	-18,63 (4,96)	7,50 (3,34)	0,000
12 meses	475,40 (45,78)	490,97 (57,94)	-2,07 (4,22)	16,97 (3,72)	0,001

p₁: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

AVSC: Agudeza visual de lejos sin corrección.

AVCC: Agudeza visual de lejos con corrección.

Kmax: Queratometría máxima.

Km: Queratometría media.

CKI: Índice central de queratocono.

IHD: Índice de descentramiento por elevación.

Rmin: Radio mínimo.

Los cambios registrados en la PIO medidos con tres tonómetros se resumen en la Tabla 2. En el grupo de tratamiento, los cambios en la evolución a lo largo del seguimiento en la medida de la PIO con los tonómetros de Pascal® e ICare® fueron estadísticamente significativos. A los 12 meses, el cambio en la PIO medida con tonómetro de Pascal® respecto al valor basal fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento, con un incremento medio de 1,46 mmHg (IC95% -0,46; -2,47) (p=0,006).

Tabla 2. Cambio en el tiempo de la presión intraocular.

PRESIÓN INTRAOCULAR	Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i – visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i – visita 0 Media (EE _m)	p ₂
PIO medida con tonómetro de Perkins® (mmHg)					
Basal	13,93 (3,00)	14,73 (2,78)			
12 meses	14,67 (2,41)	14,80 (3,18)	0,73 (0,46)	0,07 (0,56)	0,362
p ₁	0,148	0,106			
PIO medida con tonómetro de Pascal® (mmHg)					
Basal	13,82 (2,57)	13,48 (2,79)			
12 meses	15,28 (2,87)	14,17 (3,08)	1,46 (0,49)*	0,69 (0,67)	0,356
p ₁	0,023	0,167			
PIO medida con tonómetro ICare® (mmHg)					
Basal	11,23 (3,48)	11,73 (3,52)			
12 meses	12,50 (3,36)	11,50 (2,98)	1,27 (0,83)	-0,23 (0,78)	0,195
p ₁	0,017	0,600			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).

p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Respecto a la correlación entre los tres tonómetros, en la visita basal los coeficientes de correlación intraclase fueron muy similares entre los 3 tonómetros, siendo estadísticamente significativo entre tonómetro de Perkins® y Pascal® (0,47 IC95% 0,47; 0,64) y entre tonómetro de Pascal® y tonómetro de ICare® (0,41 IC95% 0,08; 0,64). Al realizar la correlación de los tonómetros teniendo en cuenta todas las medidas en global, el coeficiente de correlación intraclase fue mayor entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal®, 0,57 (IC95% 0,49; 0,64).

El tonómetro de Perkins® sobreestimó la PIO en todas las visitas comparado con el tonómetro ICare® en más de 2 mmHg de manera estadísticamente significativa. A su vez, el tonómetro de Pascal® también sobreestimó en más de 2 mmHg la PIO en comparación con el tonómetro ICare®, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

■ CONCLUSIONES

1. El empleo del *crosslinking* corneal es una técnica eficaz a largo plazo en el tratamiento del queratocono progresivo incipiente o moderado. La agudeza visual, con y sin corrección, refracción, valores queratométricos, índices topográficos y paquimetría mejoraron o se estabilizaron a los 12 meses del tratamiento respecto a los valores preoperatorios, objetivándose un empeoramiento inicial transitorio en alguno de los citados parámetros.

2. El *crosslinking* corneal es una técnica segura. No se detectaron efectos secundarios en el estudio endotelial ni en el grosor macular a los 12 meses después del tratamiento. No se observaron otras complicaciones relacionadas con el procedimiento. En los casos en los que se registró *haze* corneal, éste desapareció antes del final del seguimiento. En ninguno de los pacientes se observó empeoramiento de la agudeza visual a los 12 meses.

3. Previamente al tratamiento con *crosslinking* corneal, la correlación entre el tonómetro de aplanación y el tonómetro de contorno dinámico y entre el tonómetro de contorno dinámico y el tonómetro de rebote fue similar. El tonómetro de contorno dinámico es el que mejor se correlaciona con el tonómetro de aplanación después del tratamiento con *crosslinking* corneal.

SUMMARY

SUMMARY

■ INTRODUCTION

Keratoconus is the most common corneal ectasia. In this condition, the cornea becomes cone-shaped due to thinning and protrusion. The incidence is 1 case per 2000 people per year and its prevalence is estimated at 54.50 cases per 100000 people. It begins at puberty and progresses along the second or third decade of life until when it becomes stable. Its severity can range from mild irregular astigmatism and to severe thinning protrusion with corneal scarring which may require keratoplasty. As a result, this disease involves a loss of visual function of a mild to moderate grade.

Keratoconus management depends on the stage of the disease. In early stages, the preferred mode of treatment is corrective optical glasses or contact lenses. When the patient has intolerance to contact lenses or visual acuity is not enough with optical correction, it is necessary to step up in the treatment algorithm. Until recently, keratoplasty has been the only surgical technique capable of providing a satisfactory visual acuity in these patients. However, the potentially serious intraoperative complications, such as massive choroidal hemorrhage or postoperative, such as graft rejection, glaucoma and cataract formation have led the search for new techniques that avoid the need for keratoplasty.

In recent years, two new treatments for progressive keratoconus have been introduced. These last two treatments are intrastromal corneal ring segments (ICRS) and corneal crosslinking (CXL). The main objective of ICRS is the modification of the corneal structure and flattening the cone area to improve visual acuity. At present, its effect in stopping the progression of the disease is under study.

CXL arises from the need to stop the progression of keratoconus in the earliest stages of the disease, to prevent loss of vision and subsequent complications. Its main effect is produced by strengthening the bonds between the corneal collagen fibrils. This is achieved by activation of riboflavin with ultraviolet light which acts as a photosensitizer causing redox reactions in the collagen molecules, which stiffens the structure and thereby increases corneal rigidity.

On the other hand, corneal characteristics of patients with keratoconus and changes in natural history of the disease itself, such as changes in thickness, stiffness and curvature, can hinder the measure of intraocular pressure (IOP).

Different studies have shown that some of the most commonly used tonometers in routine practice, like Goldmann® applanation tonometer, tend to underestimate IOP in eyes with keratoconus, mainly by the reduction of corneal thickness. While latest generation of tonometers, like Pascal® dynamic contour tonometer, are not affected by central corneal thickness.

Furthermore, not only the progression of the disease causes corneal biomechanical changes, but new treatments such as ICRS or CXL can also produce them. These assumptions oblige to find the right tonometer to measure IOP in patients with corneal ectasia and see how it behaves compared to the gold standard.

■ OBJECTIVE

The present thesis was designed with three clear goals:

1. Assess the effects of corneal crosslinking on visual acuity, refraction, keratometry, topographical indexes, pachymetry and anterior chamber anatomical parameters in cases of progressive keratoconus.
2. Assess the safety profile of corneal crosslinking treatment.
3. Analyze the correlation between the measures of intraocular pressure measured with applanation tonometry, dynamic contour tonometry and rebound tonometry in patients with keratoconus before and after corneal crosslinking.

■ METHODS

A prospective controlled longitudinal nonrandomized trial was designed. The sample included consisted of 30 patients with bilateral keratoconus in progression (60 eyes), who underwent corneal crosslinking in one eye. The eye with greater degree of disease at baseline was included in the treatment group and the contralateral eye was considered as control group.

Patients included were diagnosed with progressive keratoconus in both eyes at least six months before the study. Progressive keratoconus was defined as an increase of ≥ 1 diopter (D) in manifest cylinder, an increase of ≥ 0.50 D in spherical equivalent, an increase of ≥ 1 D in maximum keratometry observed in three consecutive topographies and/or decreased in central corneal thickness of $> 5\%$ in three consecutive topographies observed in the previous six months. The central corneal thickness should be at least $400 \mu\text{m}$ at the thinnest point of the cornea. To define the stage of initial keratoconus Amsler-Krumeich classification was used.

The efficacy and safety of corneal crosslinking were studied by comparison of the two groups. The variables used to assess the effectiveness were the degree of keratoconus according to Amsler-Krumeich classification, uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), subjective refraction, keratometry, topographical indices, elevation parameters, pachymetry and anterior chamber anatomical parameters measured with the corneal topographer OCULUS Pentacam®.

The parameters used to analyze the safety of this procedure were endothelial study, macular thickness and complications such as corneal haze.

Measurement of the IOP was also performed using three tonometers (Perkins® applanation tonometer, Pascal® dynamic contour tonometer and ICare® rebound tonometer).

All of the above variables and the measurement of IOP with the three tonometers were registered during pre-treatment, first, third, sixth and twelfth month post-treatment visits.

■ RESULTS

In the study of the efficacy variables, there were statistically significant changes at 12 months in the treatment group in the UDVA and CDVA (LogMAR scale measures) compared with baseline values, with a mean improvement in the UDVA of 0.10 (95% CI 0.16, 0.04) ($p=0.003$) and in the CDVA 0.07 (95% CI 0.11, 0.04) ($p=0.000$).

When comparing maximum keratometry (Kmax) baseline with Kmax in each visits between the treatment group and the control group, at 6 months mean treatment group Kmax decreased 0.47 D (SE_M 0.18) ($p=0.042$) and at 12 months 0.27 D (SE_M 0.20) ($p = 0.204$). Performing the same analysis, a similar decrease was found in the medium keratometry (Km) in the treatment group, at 6-month mean Km decreased 0.40 D (SE_M 0.16) ($p=0.040$) and at 12 months 0.21 D (SE_M 0.14) ($p=0.056$).

In the topographic indices, at 12 months in the treatment group IHD decreased from baseline average 0.01 (95% CI 0.02, 0.00) ($p=0.044$). There were statistically significant differences between both groups when comparing baseline CKI and Rmin values with their values at follow-up, in the treatment group CKI increased average 0.01 (SE_M 0.00) ($p=0.036$) and Rmin increased average 0.07 (SE_M 0.04) ($p=0.005$).

In the three pachymetry parameters (central, thinnest point and at the apex) no statistically significant changes were observed from baseline to end of follow up in the treatment group. No complications were observed in any patients, except for the appearance of varying grades of mild corneal haze, which disappeared in all cases before the end of follow up.

Table 1. Summary results of the efficacy variables.

EFFICACY VARIABLES	Treatment (n=30) Average (SD)	Controls (n=30) Average (DE)	Treatment Visit i – visit 0 Average (EE _M)	Controls Visit i – visit 0 Average (EE _M)	p ₁
UDVA (LogMAR escale)					
Baseline	0.54 (0.37)	0.47 (0.37)			
6 months	0.49 (0.37)	0.42 (0.40)	-0.05 (0.03)	-0.05 (0.04)	0.994
12 months	0.44 (0.37)	0.43 (0.37)	-0.10 (0.03)*	-0.03 (0.05)	0.246
CDVA (LogMAR escale)					
Baseline	0.16 (0.23)	0.14 (0.19)			
6 months	0.12 (0.20)	0.09 (0.24)	-0.05 (0.02)	-0.05 (0.03)	0.992
12 months	0.09 (0.20)	0.11 (0.26)	-0.07 (0.02)*	-0.03 (0.03)	0.219
Kmax (Dp)					
Baseline	48.21 (3.11)	47.71 (3.62)			
6 months	47.74 (3.38)	47.84 (3.55)	-0.47 (0.18)	0.13 (0.23)	0.042
12 months	47.94 (3.28)	47.83 (3.61)	-0.27 (0.20)	0.12 (0.23)	0.204
Km (Dp)					
Baseline	46.19 (3.52)	46.23 (3.38)			
6 months	45.80 (3.63)	46.35 (3.33)	-0.40 (0.16)	0.12 (0.19)	0.040
12 months	45.98 (3.32)	46.50 (3.41)	-0.21 (0.14)	0.25 (0.19)	0.056
CKI					
Baseline	1.02 (0.06)	1.04 (0.05)			
6 months	1.03 (0.05)	1.04 (0.06)	0.01 (0.00)	0.00 (0.00)	0.018
12 months	1.03 (0.05)	1.05 (0.06)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)*	0.036
IHD					
Baseline	0.09 (0.06)	0.07 (0.06)			
6 months	0.08 (0.06)	0.13 (0.21)	-0.01 (0.00)	0.06 (0.04)	0.084
12 months	0.08 (0.06)	0.06 (0.04)	-0.01 (0.00)*	-0.01 (0.01)	0.755
Rmin					
Baseline	6.23 (0.54)	6.40 (0.65)			
6 months	6.31 (0.54)	6.33 (0.68)	0.08 (0.03)	-0.06 (0.05)	0.020
12 months	6.30 (0.58)	6.27 (0.72)	0.07 (0.04)	-0.12 (0.05)*	0.005
Elevation anterior at the apex (µm)					
Baseline	34.43 (19.87)	28.03 (15.93)			
6 months	33.40 (21.12)	26.67 (15.49)	-1.03 (0.94)	-1.37 (1.26)	0.832
12 months	31.27 (19.39)	26.57 (14.85)	-3.17 (1.04)*	-1.47 (1.22)	0.294
Central pachymetry (µm)					
Baseline	485.23 (40.90)	479.13 (53.31)			
6 months	467.17 (50.76)	485.03 (51.95)	-18.07 (5.01)	5.90 (3.19)	0.000
12 months	483.90 (45.48)	494.63 (54.71)	1.33 (4.02)	15.50 (3.56)	0.003
Pachymetry at thinnest point (µm)					
Baseline	462.63 (38.67)	464.83 (58.24)			
6 months	443.37 (52.47)	469.07 (57.24)	-19.27 (5.29)	4.23 (2.99)	0.000
12 months	456.83 (51.76)	476.17 (61.64)	-5.80 (5.12)	11.33 (3.81)	0.009
Pachymetry at the apex (µm)					
Baseline	477.47 (41.49)	474.00 (57.80)			
6 months	458.83 (50.27)	481.50 (54.64)	-18.63 (4.96)	7.50 (3.34)	0.000
12 months	475.40 (45.78)	490.97 (57.94)	-2.07 (4.22)	16.97 (3.72)	0.001

p₁: Statistical significance of the difference between groups in the change of variable to study in each of the visits versus baseline.

*: Statistically significant mean change from baseline compared with 12 months.

UDVA: Uncorrected distance visual acuity.

CDVA: Corrected distance visual acuity.

Kmax: Maximum keratometry.

Km: Medium keratometry.

CKI: Central keratoconus index.

IHD: Index of height decentration.

Rmin: Index of minimum radius of curvature.

The changes in IOP measured with three tonometers are summarized in Table 2. In the treatment group, evolution over time changes were statistically significant in the IOP measurement with Pascal® dynamic contour tonometer and ICare® rebound tonometer. At 12 months, the change in IOP measured with Pascal® dynamic contour tonometer from baseline was statistically significant in the treatment group, with an average increase of 1.46 mmHg (95% CI -0.46, -2.47) (p=0.006).

Table 2. Change over time in the intraocular pressure.

INTRAOCULAR PRESSURE	Treatment (n=30) Average (SD)	Controls (n=30) Average (DE)	Treatment Visit i – visit 0 Average (EE _M)	Controls Visit i – visit 0 Average (EE _M)	p ₂
IOP measured with Perkins® applanation tonometer (mmHg)					
Baseline	13.93 (3.00)	14.73 (2.78)			
12 months	14.67 (2.41)	14.80 (3.18)	0.73 (0.46)	0.07 (0.56)	0.362
p ₁	0.148	0.106			
IOP measured with Pascal® dynamic contour tonometer (mmHg)					
Baseline	13.82 (2.57)	13.48 (2.79)			
12 months	15.28 (2.87)	14.17 (3.08)	1.46 (0.49)*	0.69 (0.67)	0.356
p ₁	0.023	0.167			
IOP measured with ICare® rebound tonometer (mmHg)					
Baseline	11.23 (3.48)	11.73 (3.52)			
12 months	12.50 (3.36)	11.50 (2.98)	1.27 (0.83)	-0.23 (0.78)	0.195
p ₁	0.017	0.600			

p₁: Statistical significance of the change in the variable over time (visits).

p₂: Statistical significance of the difference between groups in the change of variable to study in each of the visits versus baseline.

*: Statistically significant mean change from baseline compared with 12 months.

Regarding the correlation between the three tonometers, baseline intraclass correlation coefficients were very similar between the 3 tonometers, and were statistically significant between Perkins® applanation tonometer and Pascal® dynamic contour tonometer, and Pascal dynamic contour tonometer® and ICare® rebound tonometer. When correlating tonometers considering all measures globally, the intraclass correlation coefficient was higher between Perkins® applanation tonometer and Pascal® dynamic contour tonometer, 0.57 (95% CI 0.49, 0.64).

Perkins® applanation tonometer overestimated IOP at all visits compared to ICare® rebound tonometer in over 2 mmHg statistically significant. Pascal® dynamic contour tonometer also overestimated by more than 2 mmHg IOP compared to ICare® rebound tonometer, with statistically significant differences.

■ CONCLUSIONS

1. The use of corneal crosslinking is an effective technique in long term treatment of incipient or moderate progressive keratoconus. Uncorrected distance visual acuity, corrected distance visual acuity, refraction, keratometry values, topographical indices and pachymetry improved or stabilized at 12 months of treatment compared to preoperative values, demonstrated an initial transient worsening in some of the above parameters.

2. Corneal crosslinking is a safe technique. No side effects were detected in the endothelial study and macular thickness at 12 months after treatment. No other procedure-related complications were observed. In the cases with recorded corneal haze, it disappeared before the end of follow up. There was no worsening of visual acuity in any patients.

3. Before the treatment with corneal crosslinking, the correlation between the applanation tonometer and the dynamic contour tonometer, and between the dynamic contour tonometer and the rebound tonometer was similar. The dynamic contour tonometer best correlates with the applanation tonometer after treatment with corneal crosslinking.

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

HALLAZGOS ORIGINALES DE ESTA TESIS

En esta tesis doctoral se han estudiado de manera detallada todos los cambios que produce el tratamiento con *crosslinking* corneal en pacientes diagnosticados con queratocono en progresión. Analizando su variación a lo largo de doce meses de seguimiento comparando los resultados con un grupo control y estudiado las posibles complicaciones del tratamiento, con especial énfasis en su comportamiento a lo largo del tiempo.

Por primera vez, se ha estudiado la medida de la presión intraocular con tres clases distintas de tonometría, incluyendo el tonómetro de rebote, en pacientes con queratocono tratados con *crosslinking* corneal.

En su conjunto, esta tesis doctoral demuestra la eficacia y seguridad del *crosslinking* corneal en el manejo de pacientes con queratocono en progresión en estadio leve-moderado. Aporta resultados novedosos, referidos a la eficacia y seguridad a largo plazo del procedimiento, así como a las modificaciones tensionales inducidas por el mismo y a su forma de medida, que ayudarán a posicionar dicho tratamiento en el algoritmo terapéutico del queratocono leve-moderado, una enfermedad frecuente y con una importante repercusión visual en estadios avanzados.

COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

COMUNICACIONES PRESENTADAS A CONGRESOS

- Cuiña R, Vázquez JM, Perez-Trigo S, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Benítez del Castillo JM. **Visual function and keratometric study in patients with keratoconus treated with cross-linking.** Investigative Ophthalmology & Visual Science (ARVO) Annual meeting. Fort Lauderdale, Estados Unidos. Mayo 2011.
- Perez-Trigo S, Vázquez JM, Cuiña R, Díaz-Valle D, Ruíz-Calvo A, Benítez del Castillo JM. **Intraocular pressure modifications induced by collagen cross-linking and measured by multiple tonometers.** European Society of Cataract & Refractive Surgeons Congress. Viena, Austria. Septiembre 2011.
- Cuiña R, Vázquez JM, Perez-Trigo S, Díaz-Valle D, Benítez-del-Castillo JM. **Results of cross-linking in keratoconic corneas on visual function. One year follow-up.** Investigative Ophthalmology & Visual Science (ARVO) Annual meeting. Fort Lauderdale, Estados Unidos. Mayo 2013.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

■ I. QUERATOCONO

I.1.DEFINICIÓN

El queratocono se define como una distrofia corneal ectásica, donde la córnea adquiere una forma cónica debido a su adelgazamiento y protrusión (Figura 1). En la mayoría de los casos es una enfermedad bilateral, a menudo asimétrica, no obstante se han descrito casos unilaterales. Se considera un trastorno no inflamatorio, en el que no se produce infiltración celular ni vascularización corneal ^(1,2). Aunque afecta a los dos tercios centrales de la córnea, por lo general el vértice del cono se encuentra situado justo debajo del eje visual, con mayor frecuencia en el cuadrante temporal inferior.⁽³⁾

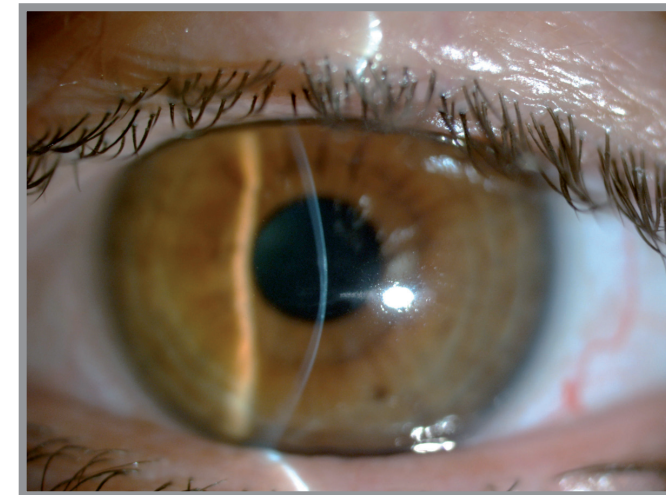


Figura 1.
Biomicroscopía de un paciente con queratocono:
adelgazamiento central y protrusión corneal.

Es la ectasia corneal más frecuente. Comienza en la pubertad y progresa a lo largo de la segunda o tercera década de la vida hasta que se estabiliza. La gravedad de esta distrofia puede variar desde un astigmatismo irregular leve a un adelgazamiento severo con protrusión grave y cicatrización corneal que requiera una queratoplastia. Como resultado, esta enfermedad conlleva una pérdida de la función visual de un grado leve a moderado ⁽⁴⁾.

I.2.HISTORIA

La primera descripción escrita de un paciente con queratocono figura en una tesis doctoral publicada en 1748 por el oftalmólogo alemán Burchard Mauchart ⁽⁵⁾ que definió este fenómeno como “*staphyloma diaphanum*” (del griego *staphylē*, grano de uva, estafiloma: prominencia anormal del tejido ocular, diáfano: transparente). Sin embargo, no fue hasta un siglo más tarde (1854) cuando el médico británico John Nottingham, describió con detalle esta enfermedad, considerándose la primera descripción completa del queratocono ⁽⁶⁾.

En 1859, el cirujano británico William Bowman, emplea por primera vez el oftalmoscopio, recientemente inventado, para diagnosticar el queratocono ⁽⁷⁾. En su artículo, Bowman describe cómo graduar el ángulo en el espejo del instrumento para ver la forma cónica de la córnea, amplía el perfil de la enfermedad y su progresión; y recopila los tratamientos quirúrgicos utilizados en ese tiempo.

En los sucesivos años, se publicaron distintos artículos, libros y tesis doctorales sobre esta dolencia. En 1869, esta enfermedad adquiere su nombre actual gracias al oftalmólogo suizo

Johann Horner, autor del artículo “*On the treatment of keratoconus*”⁽⁸⁾. En 1881 en Edimburgo, Argyll Robertson incluye en su libro “*Diseases of the Eye*” un apartado sobre el queratocono⁽⁹⁾.

Libros posteriores del siglo XX, como “*Parson’s Diseases of the Eye*” y “*Fuch’s diseases of the Eye*”, aumentaron el conocimiento sobre el queratocono y proporcionaron más descripciones minuciosas sobre el mismo, aunque sin aclarar su etiología⁽¹⁰⁾. A pesar del continuo interés por esta enfermedad a mediados del siglo pasado, merece especial atención que sólo se dedicasen once páginas a esta patología en uno de los textos de referencia más importantes de Oftalmología de la época, “*System of Ophthalmology*” de Stewart Duke-Elder⁽¹¹⁾. Circunstancia que refleja la escasa información que manejaban los oftalmólogos de hace 70 años sobre esta dolencia. De hecho, el nivel de entendimiento actual de la enfermedad, es el resultado de las numerosas investigaciones llevadas a cabo en los últimos 50 años.

1.3.EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia y la incidencia del queratocono varían ampliamente en la bibliografía según las distintas regiones y también según el método de estudio de la población. La incidencia oscila entre 50 y 230 casos por 100.000 habitantes en la población general (aproximadamente 1/2.000 habitantes/año)^(2, 12). La prevalencia también varía según las distintas áreas geográficas, desde 54/100.000 ojos en Estados Unidos a 229/100.000 ojos en pacientes asiáticos⁽¹³⁾. Algunos autores sugieren la raza como un factor de riesgo. En un estudio llevado a cabo en Inglaterra, Georgiou et al. publicaron que la incidencia del queratocono era significativamente más alta entre sujetos de origen asiático (principalmente del norte de Pakistán) comparado con pacientes de raza caucásica (25 por 100.000 y 3,30 por 100.000 habitantes respectivamente, $p < 0,001$)⁽¹⁴⁾. En España se estima que existe una prevalencia de 181,22 por cada 100.000 habitantes, valor situado en la parte más alta de prevalencias publicadas en estudios realizados en otros países⁽¹⁵⁾.

Clásicamente se ha aceptado el queratocono como una patología con igual distribución entre ambos sexos. Sin embargo, en los últimos años se han encontrado discretas diferencias en esta proporción, inclinándose a favor del sexo masculino. En estas últimas series el porcentaje de hombres varía entorno al 59-62%^(16, 17).

El queratocono es una enfermedad de pacientes jóvenes. En la mayoría de ellos, la ectasia se inicia durante la pubertad, progresando en los 10-20 años siguientes, para después estabilizarse gradualmente. Sin embargo, puede comenzar más tarde y avanzar o detenerse a cualquier edad. En la literatura, la media de edad al diagnóstico es aproximadamente 25 años^(18, 19). Algunos autores han descrito un comienzo más temprano. Es el caso de la población asiática, donde su inicio se produce en edades más precoces y aún más en los casos más severos^(20, 21).

Antes de la aparición de la topografía corneal, la incidencia de queratocono unilateral era mucho más frecuente de la que se conoce actualmente. Esto se debe a que los medios diagnósticos vigentes permiten obtener una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica. Así, en muchos casos “unilaterales” la topografía corneal del ojo “sano” ha demostrado índices de queratocono subclínico, como han sido descritos por muchos autores⁽²²⁾. Por este motivo, hoy en día el queratocono se considera una enfermedad bilateral, salvo escasas excepciones.

1.4.FACTORES DE RIESGO

Existen diversas teorías sobre la etiología del queratocono debido a sus numerosas asociaciones con enfermedades sistémicas y oculares. Sin embargo, la verdadera causa de esta alteración corneal sigue siendo un enigma. Entre los múltiples factores que pueden estar relacionados con esta enfermedad, la predisposición genética parece ser uno de los más influyentes⁽²³⁾.

1.4.1.Genética

La forma de presentación más frecuentemente aceptada del queratocono es la esporádica. Pero desde hace años se ha reconocido que una minoría significativa de pacientes presenta una historia familiar. Numerosos estudios han confirmado la herencia de esta dolencia, en ellos la incidencia familiar varía entre 6 y 23,50 %⁽²⁴⁾. La mayoría de los estudios sostienen un patrón de herencia autosómico dominante, con una penetrancia y un fenotipo de expresión variables. No obstante, se han propuesto otros patrones de herencia como el autosómico recesivo e incluso ligado al sexo⁽²³⁾.

■ ESTUDIOS FAMILIARES

Un factor relevante en el estudio de familias con queratocono, es que no todos los miembros de la familia presentan un estadio de la enfermedad fácilmente reconocible en el momento del análisis. Los trabajos descritos anteriores a la videoqueratoscopia computerizada, únicamente lograban detectar las formas de queratocono clínicamente evidentes. De este modo, los casos más incipientes y los queratoconos subclínicos podían pasar desapercibidos y por tanto subestimar el porcentaje de parientes afectados. Por este motivo, en estos trabajos previos a la videoqueratoscopia, el riesgo relativo de padecer queratocono si un progenitor estaba afecto era artificialmente bajo (entre un 6% al 8%)^(12, 25, 26). En el estudio realizado por Ihalainen en 1986, en dos regiones distintas de Finlandia, el 9% y el 19% de los pacientes, respectivamente, tenía uno o más familiares en primer grado afectados por queratocono⁽²⁷⁾. La videoqueratoscopia ha permitido una mejor clasificación y detección precoz del queratocono, incrementando así la tasa de prevalencia familiar detectada^(23, 28). Parece que en casi el 50% de los casos los pacientes que sufren de queratocono tienen al menos un familiar que también lo padece^(2, 29). Este hecho fue confirmado en un trabajo posterior, en el cual se estima un riesgo relativo de sufrir queratocono 15-67 veces mayor en los familiares de primer grado si se comparan con el riesgo de la población general⁽³⁰⁾. Estos resultados prueban la existencia de un fuerte componente genético en la génesis del queratocono.

■ ESTUDIOS EN GEMELOS

El estudio de gemelos en una patología como el queratocono resulta esencial, especialmente en los gemelos monocigotos que suponen un sustrato ideal para el estudio genético. Primero, porque se trata de una patología de baja incidencia y segundo, porque es una enfermedad en la que se presupone una etiología multifactorial en la que los factores medioambientales pueden tener su importancia. En la literatura publicada, hay estudios de al menos 18 parejas de gemelos monocigotos, en los que uno o ambos miembros muestran algún grado de queratocono. Trece de esas parejas fueron descritas previamente a la era de la videoqueratoscopia: 7 fueron concordantes y 6 discordantes para queratocono^(23, 31). La falta de topografía corneal, combinado con otros factores como la corta edad en el momento del estudio, hacen que estos resultados no puedan considerarse concluyentes.

Mayor interés presentan los trabajos realizados con videoqueratoscopia en los que ambos gemelos tienen esta enfermedad, como el publicado por Bechara et al. (dos parejas de gemelos monocigotos concordantes) o por Owens et al. (dos parejas con ambos gemelos monocigotos afectados pero topográficamente discordantes)^(32, 33).

A lo largo de los últimos años, la genética molecular ha permitido identificar varios genes asociados a las distrofias corneales. El estudio genético del queratocono se presenta más complicado que el de las distrofias corneales. En estas últimas, el componente genético es claro y suele ser el mismo en los pacientes afectos, con lo que la identificación del gen ha resultado más sencilla. La etiología multifactorial que se sospecha tiene el queratocono, hace que la localización de los genes sea más difícil. El estudio genético en el queratocono sigue los dos abordajes principales que se realizan actualmente en la genética molecular: el estudio de los genes candidatos y el análisis de la relación genética.

El primero de ellos ha sido la búsqueda de genes candidatos basándose en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad. La búsqueda de mutaciones se ha centrado en los genes que codifican proteínas implicadas en el mantenimiento de la biomecánica y transparencia corneal. Entre ellos se encuentran los genes que codifican el colágeno, el sistema de proteasas y sus inhibidores, el sistema de la interleuquina I y el sistema antioxidante frente al estrés oxidativo.

La asociación del queratocono a enfermedades del colágeno, como más tarde se mencionará, hizo pensar en la importancia que pudiese tener una alteración del colágeno en la génesis y en el desarrollo de esta enfermedad. Sin embargo, no se ha evidenciado ninguna alteración genética significativa en ninguno de los colágenos expresados en la córnea ^(2, 34).

Respecto a las Metaloproteínas (MMP), no se han hallado de una manera consistente una sobreexpresión de MMP y tan sólo hay evidencias muy débiles ⁽³⁵⁾.

El gen de la superóxido dismutasa I (SOD I) ha sido otro de los propuestos como candidatos para la génesis del queratocono. Existen además factores a favor como son su localización en el cromosoma 21, implicado también en el síndrome de Down, que cursa con una incidencia más alta de queratocono. No obstante, tan sólo las alteraciones que aparecen en el gen SOD I localizado en este cromosoma pueden estar implicadas en la génesis de esta enfermedad mediante un posible aumento del estrés oxidativo ⁽³⁶⁾.

El descubrimiento de los genes responsables del queratocono ampliará los criterios diagnósticos y permitirá un mejor entendimiento de la enfermedad.

1.4.2. Enfermedades asociadas

El queratocono ha sido asociado con numerosas enfermedades genéticas. Estos desórdenes y síndromes genéticos tienen algunos factores unificadores cuando se les reclasifica. La mayoría de los síndromes genéticos asociados con el queratocono se pueden clasificar en alguno de los siguientes cuatro grupos: asociadas a atopia o eccema y frotamiento de los ojos, enfermedades del tejido conectivo con una anormal elasticidad del colágeno, alteraciones de la función retiniana con estimulación oculodigital, o retraso mental asociado a estimulación oculodigital ⁽³⁷⁾.

La asociación entre atopia y queratocono ha sido descrita desde principios del siglo XX en numerosos trabajos. Uno de los estudios más extensos sobre esta asociación, con 182 pacientes con queratocono, encontró que un 35% de ellos padecían alguna enfermedad alérgica, frente un 12% de 100 pacientes controles ^(38, 39). Asma, eccema y rinitis alérgica estacional fueron las enfermedades que se encontraron con mayor frecuencia. Sin embargo, una gran proporción de los pacientes que padecen atopia admiten frotarse intensamente los ojos. Lo

que hace dudar si el factor más importante en la etiología del queratocono es la atopia en sí o el frotamiento de los ojos ⁽⁴⁰⁾.

La asociación entre queratocono y enfermedades no inflamatorias del tejido conectivo es conocida desde hace tiempo. Entre ellas destacan el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Robertson encontró una prevalencia de hiperlaxitud de las articulaciones en el 50% de los 44 pacientes con queratocono de su estudio ⁽⁴¹⁾. Esta asociación entre hiperlaxitud articular y queratocono ha sido confirmada posteriormente, en especial para la articulación metacarpofalángica y radiocarpiana. Otras enfermedades del tejido conectivo relacionadas con el queratocono son displasia congénita de cadera, síndrome uña-rótula, síndrome oculodentodigital, síndrome de Marfan, síndrome de Rieger, síndrome de Apert y síndrome de Crouzon entre otros. Se ha encontrado una prevalencia del 38-58% de prolapso de la válvula mitral en pacientes con queratocono ⁽³⁷⁾. Esta prevalencia parece aumentar con la gravedad de la enfermedad corneal. El síndrome de párpado flácido también ha sido asociado a queratocono ⁽⁴²⁾.

Otra subclasificación de las patologías asociadas a queratocono es el grupo de alteraciones de la función retiniana. Una característica común en estos pacientes es la estimulación oculodigital. Estos desórdenes asociados incluyen albinismo, amaurosis congénita de Leber, retinosis pigmentaria, retinopatía de la prematuridad y distrofia de conos entre otros ⁽³⁷⁾.

Por último, en el grupo retraso mental, Rados fue el primero en publicar la relación entre queratocono y síndrome de Down. La mayoría de la series reflejan una incidencia entre el 5% y el 15% ^(43, 44). El queratocono también ocurre con mayor frecuencia en otras deficiencias mentales. Dos posibles explicaciones para esta asociación son, las alteraciones genéticas que inducen cambios corneales estructurales y/o biomecánicos; y por otro lado, la tendencia al frotamiento ocular intenso que tienen estos pacientes. El *hydrops* corneal tiene mayor frecuencia en disminuidos psíquicos, pudiendo ser el resultado del excesivo masaje ocular. Se han realizado varios estudios para determinar la participación del cromosoma 21 en la fisiopatología del queratocono, pero por el momento no se han encontrado ninguna mutación relacionada ⁽³⁴⁾.

1.5.FISIOPATOLOGÍA

A pesar de los años de investigación básica y clínica sobre la etiología y la patogénesis del queratocono, los mecanismos específicos que provocan esta enfermedad son aún desconocidos. Aunque la naturaleza genética del queratocono es evidente, y cada vez se revelan más datos sobre mutaciones genéticas específicas, existe un aumento de la evidencia que demuestra que la inflamación tiene un papel importante en algunas formas de queratocono.

Varias enfermedades de la superficie ocular que se manifiestan con un aumento de la inflamación, han sido asociadas con características del queratocono. La rosácea ocular es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la inflamación en los bordes palpebrales, y daños secundarios en conjuntiva y córnea. Distintos artículos han demostrado una asociación entre la rosácea ocular y el desarrollo de adelgazamiento corneal y ectasias corneales ^(45, 46). Otra asociación bien documentada entre una enfermedad inflamatoria de la superficie ocular y el queratocono es el síndrome del párpado flácido ^(47, 48).

Numerosos trabajos han implicado el frotamiento ocular como un importante factor etiopatogénico. Su prevalencia se estima entre un 66-73% entre los pacientes con queratocono ^(1, 39, 49). El microtrauma asociado al frotamiento ocular puede ser el factor etiológico que conecta esta ectasia corneal con enfermedades sistémicas y oculares. Como se ha descrito anteriormente

en el apartado de enfermedades asociadas, el frotamiento ocular está presente en el síndrome de Down, la amaurosis congénita de Leber y la conjuntivitis alérgica entre otros.

Distintos mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación entre el frotamiento de los ojos y el queratocono. La hipótesis más probable, es que el trauma ocular provoque una disminución de la resistencia del estroma corneal a las fuerzas de cizallamiento, lo que permite el abombamiento corneal y la formación del cono. El trauma epitelial relacionado con el frotamiento dispara la liberación de mediadores inflamatorios y la respuesta de cicatrización en los queratinocitos ^(50,51). Uno de esos mediadores es la interleuquina I (ILI), citoquina relacionada con la apoptosis celular. Este fenómeno de apoptosis ocurre en los queratinocitos y en las células epiteliales de estos pacientes ⁽⁵²⁾. Esta molécula también es capaz de inducir la expresión de las MMP 1, 3 y 9 en las células corneales ⁽⁵³⁾. El número de receptores de ILI es cuatro veces mayor en los queratinocitos de los pacientes con queratocono que en la población normal. Por lo tanto, los queratinocitos de los pacientes con queratocono, tienen una sensibilidad mayor a los efectos de la ILI ⁽⁵⁴⁾. Bron afirma que el desequilibrio entre la apoptosis de los queratinocitos y su proliferación es uno de los factores que pueden producir el desarrollo de un queratocono ⁽⁵⁵⁾.

La cantidad total de estroma se ve reducida en las córneas con queratocono, ya que la cantidad total de proteína está disminuida ⁽⁵⁶⁾. Teóricamente, el aumento de la activación de las enzimas proteolíticas y la disminución en la expresión de inhibidores de las proteasas, puede llevar a la degradación de matriz extracelular del estroma. El nivel de enzimas degradativas lisosomales, como esterasas y fosfatasas, captasinas B y G, y algunas MMP de la matriz, está aumentado en pacientes con queratocono ^(57,58).

La película lagrimal es una fuente de numerosas citoquinas y enzimas degradativas que participan en el daño tisular. Recientes estudios han demostrado un incremento en la expresión de interleuquina 6 (IL 6), factor de necrosis tumoral tipo α (TNF- α) y MMP 9 en las lágrimas de los pacientes con queratocono. Además, se ha encontrado una clara asociación entre la gravedad de la enfermedad y la concentración de estos mediadores de la inflamación ⁽⁵⁹⁾. Un estudio posterior del mismo grupo español de investigación, demostró niveles aumentados de estas moléculas en pacientes con queratocono subclínico ⁽⁶⁰⁾.

Por otra parte, el frotamiento ocular no sólo está relacionado con el incremento de inflamación. Los cambios inducidos por el metabolismo anómalo del colágeno pueden estar acrecentados por las presiones hidrostáticas aumentadas provocadas por el frotamiento de los ojos, y todo ello puede debilitar el estroma corneal. Las grandes fluctuaciones y picos de la presión intraocular (PIO) provocados por el frotamiento, pueden exponer las regiones más delgadas de la córnea al desarrollo del cono ⁽⁵⁰⁾.

Existen otros mecanismos de trauma ocular distintos al frotamiento relacionados con el queratocono, como por ejemplo las lentes de contacto. Estudios retrospectivos han encontrado que entre el 17,5% y el 26,5% de los pacientes eran portadores de las mismas antes de que se les diagnosticase la enfermedad ⁽⁶¹⁾.

Por otro lado, existen factores que podrían reducir el riesgo de queratocono. Se ha observado una prevalencia menor de personas fumadoras entre los pacientes con queratocono. Quizás, el tabaco produjese un aumento del *crosslinking* corneal disminuyendo el riesgo de desarrollar la enfermedad ⁽⁶²⁾. La hiperglucemia diabética, también puede aumentar el *crosslinking* corneal. Esto podría explicar el porqué los pacientes que padecen ambas enfermedades tienen un grado menos severo de queratocono ^(63,64).

En resumen, la hipótesis de la etiología del queratocono más plausible sería que tras varios estímulos inflamatorios, tal como el frotamiento crónico ocular y enfermedades alérgicas e inflamatorias de la superficie ocular; el epitelio corneal secreta citoquinas proinflamatorias y enzimas proteolíticas. Estas citoquinas estimulan el epitelio de la superficie corneal y los queratinocitos del estroma. Las enzimas degradan la matriz estromal provocando un daño tisular, con adelgazamiento corneal y el consiguiente riesgo aumentado de queratocono.

1.6.HISTOPATOLOGÍA

En el queratocono cualquier capa corneal puede estar afectada ⁽⁶⁵⁾. Se ha descrito un adelgazamiento del epitelio, particularmente en la capa de células basales, que puede verse asociado a una disminución del espesor de la membrana basal.

También se han observado disrupciones en la membrana basal epitelial. Éstas pueden estar asociadas con el crecimiento del epitelio hacia la membrana de Bowman. A su vez, hay rupturas de la membrana de Bowman con movilización focal de queratinocitos y depósitos de colágeno hacia el epitelio. Estos entrantes y salientes entre estas dos capas son típicos del queratocono (áreas en forma de Z) y se consideran que puedan ser un cambio precoz en el desarrollo de la enfermedad ⁽⁶⁶⁾.

Otra característica distintiva del queratocono son los depósitos de hierro en las células epiteliales y en los espacios intercelulares, especialmente en la zona más basal del epitelio. Esta ferritina se acumula en la base del cono y forma el llamado anillo de Fleischer ⁽⁶⁷⁾.

La identificación *ex vivo* de alteraciones intraestromales sólo es posible con microscopía electrónica. Los estudios sugieren una disminución del número de láminas estromales sin alteraciones del volumen del colágeno y con disminución relativa de proteoglicanos ⁽⁵⁶⁾. Pouliquen *et al.* encontraron que el número de lamelas de colágeno en el cono era un 41% menor que fuera de él ⁽⁶⁸⁾.

Por medio de reconstrucciones en tres dimensiones, se ha observado que la córnea de pacientes con queratocono tiene una menor interconexión laminar superficial, con disminución de zonas de unión con la capa de Bowman, particularmente a nivel del cono. Esto deriva en un adelgazamiento sin colagenolisis ⁽⁶⁹⁾. Smolek encontró que el perfil de fuerza interlamelar es significativamente más débil en la zona inferior y central de las córneas sanas. Este hallazgo es relevante clínicamente, ya que la localización más frecuente del cono es central o inferior, y esto puede estar relacionado con la inherente debilidad de la córnea en esas zonas ⁽⁷⁰⁾. Otro hallazgo ultraestructural es la presencia de depósitos fibrilares y granulares dentro del estroma.

Varios autores han demostrado que el recuento de queratinocitos se encuentra disminuido en córneas de pacientes con queratocono, posiblemente mediado por apoptosis ⁽⁷¹⁾.

En el queratocono, se produce cierto grado de pleomorfismo celular y polimegetismo en el endotelio corneal. Sin embargo, este nivel de polimegetismo no difiere significativamente del encontrado en sujetos normales usuarios de lentes de contacto. Esto sugiere que estos cambios pueden estar más relacionados con el uso a largo plazo de lentes de contacto que con el propio queratocono ⁽⁷²⁾.

La membrana de Descemet no presenta alteraciones excepto en casos de *hydrops*, en los que se produce una ruptura aguda de esta membrana, provocando una imbibición acuosa del estroma (queratocono agudo). Tras el cual, el endotelio se moviliza en la zona del defecto de la membrana de Descemet, tapizándola y generando una nueva capa de membrana basal ⁽⁷³⁾.

1.7. DIAGNÓSTICO

1.7.1. Diagnóstico clínico

El inicio típico del queratocono se produce durante la pubertad. Los síntomas oculares varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Cuando un paciente joven (adolescente o próximo a los 20 años) acude a consulta, su motivo principal es la visión borrosa y/o distorsionada progresiva. Fotofobia, deslumbramiento, diplopía monocular e irritación ocular son también síntomas precoces. La sensibilidad al contraste puede afectarse en primera instancia aún antes de que se evidencie disminución en la agudeza visual ⁽²⁾.

Los signos clínicos pueden ser visibles a través de una inspección externa con retinoscopia y lámpara de hendidura; y son producto de la deformación cónica de la córnea y la cicatrización que ocurre con el progreso de la enfermedad. El signo clínico más precoz en el queratocono son las “sombras en tijera” en la retinoscopia. Este fenómeno se produce normalmente porque la aberración esférica, potenciada por un diámetro pupilar grande, hace que la velocidad y la dirección del movimiento del reflejo sean distintas en el centro de la córnea y su periferia. Una vez que se detectan, la entidad se clasifica como queratocono incipiente si no existe ningún otro signo clínico. La imagen retinoscópica mostrará un área central probablemente miope en mayor o menor grado, acompañada de un astigmatismo inverso en los primeros estadios de la enfermedad, que pasa a ser oblicuo y más elevado cuanto más progresa ésta. A través de la retinoscopia, también se pueden estimar la localización del vértice y el diámetro del cono. La oftalmoscopia directa en ojos dilatados muestra un reflejo “en gota de cera”, conocido como signo de *Charleux*. Es el resultado de la reflexión interna de la luz que produce la forma cónica de la córnea ⁽⁷⁴⁾.

Otros signos evidentes, sin necesidad de lámpara de hendidura, son el signo de *Munson* y el signo de *Ruzzuti*. El primero, se observa cuando el paciente mira hacia abajo. En el párpado inferior se produce una impronta debida al empuje del resalte corneal (Figura 2) ⁽¹⁾. El diagnóstico de queratocono se realiza generalmente antes de que aparezca este signo. El segundo, es un reflejo cónico en la córnea nasal que se produce cuando se emite una luz desde la córnea temporal ⁽⁷⁴⁾.

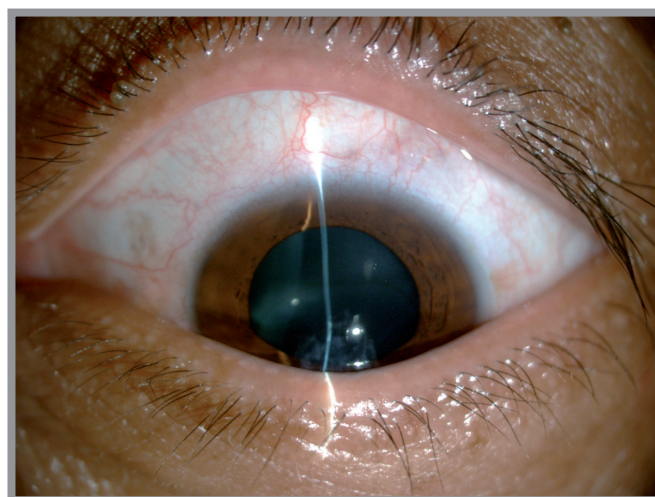


Figura 2.
Signo de *Munson*: impronta corneal en párpado inferior en infraducción.

Mediante la exploración con lámpara de hendidura, se puede observar el adelgazamiento corneal, que es uno de los signos críticos del queratocono. En estadios precoces de la enfermedad puede no ser visible en la biomicroscopía, al contrario que con la topografía corneal. El adelgazamiento estromal se observa en el vértice de la protrusión, que puede ser central o paracentral, y con mayor frecuencia es inferior o ínfero-temporal al eje visual. Se han descrito

dos tipos de conos. El cono redondo o en forma de pezón, más pequeño en diámetro, y el cono oval, más grande y que se puede extender hasta limbo (Figuras 3 y 4) ^[66].

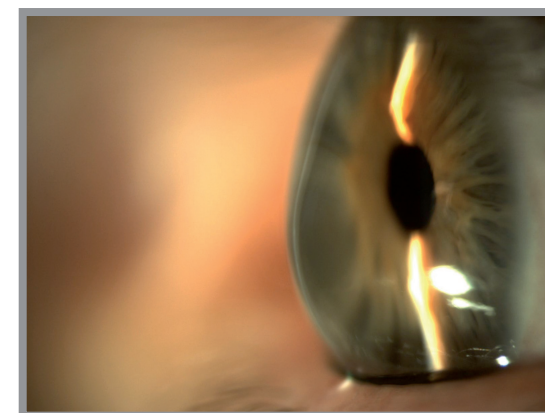


Figura 3. Cono redondo.

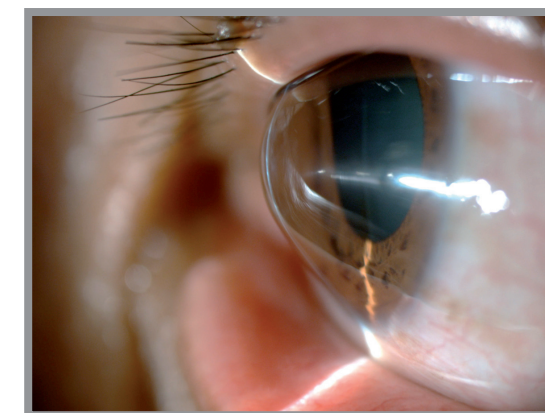


Figura 4. Cono oval.

En la biomicroscopía también se observan con frecuencia múltiples líneas verticales, localizadas en el estroma posterior. Se les denomina estrías de Vogt y están provocadas por compresión de la membrana de Descemet (Figuras 5 y 6) ⁽⁷⁵⁾. Estas líneas desaparecen con la presión digital suave, por ejemplo, con el uso de lentes de contacto permeables al gas o con la medida de la PIO.

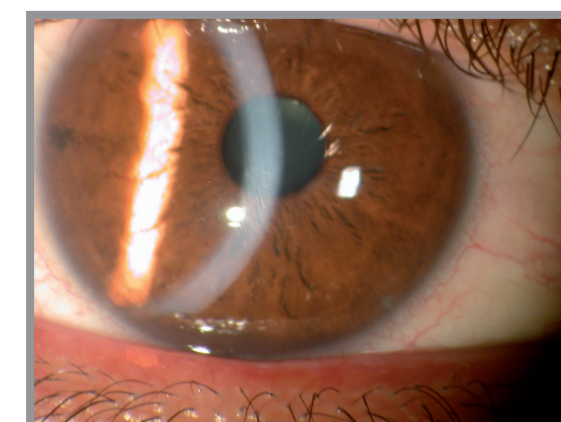
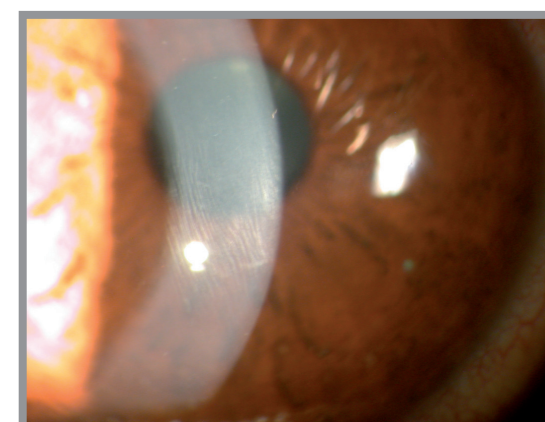


Figura 5 y 6. Estrías de Vogt: pliegues finos del estroma posterior.

Los nervios corneales prominentes son otro signo común que puede aparecer en varios estadios de esta enfermedad. Estas fibras nerviosas marcadas pueden formar un enrejado de líneas grises con finos puntos blancos y son visibles como resultado de la prominencia y del adelgazamiento corneal ⁽⁷⁶⁾.

A medida que va progresando la enfermedad, el cono se adelgaza y su base puede rodearse del llamado anillo de Fleischer, cuya descripción anatomopatológica ya ha sido mencionada. Se observa mejor con el filtro azul cobalto, y a medida que la ectasia progresa, la densidad de pigmento aumenta y se hace más estrecho ⁽⁶⁷⁾.

En casos avanzados, se puede observar cicatrización epitelial y subepitelial en la lámpara de hendidura. Esta cicatrización superficial, localizada principalmente en el vértice del cono, es producto de rupturas focales en la membrana de Bowman. El proceso de cicatrización reemplaza el tejido corneal normal por tejido conectivo.

En los casos más avanzados, pueden verse opacidades profundas en el vértice del cono. El queratocono agudo o *hydrops*, se produce por la imbibición del estroma por el humor acuoso a través de rupturas en la membrana de Descemet (Figuras 7 y 8). Se presenta con dolor inmediato, edema corneal y disminución de la visión. Las rupturas se resuelven al cabo de 3 a 6 meses y el edema corneal se aclara gradualmente, dejando leucomas profundos que pueden afectar a la visión. Eventualmente, como consecuencia de estas cicatrices, el cono se aplanar y puede producir una mejoría de la agudeza visual ⁽⁷⁴⁾.

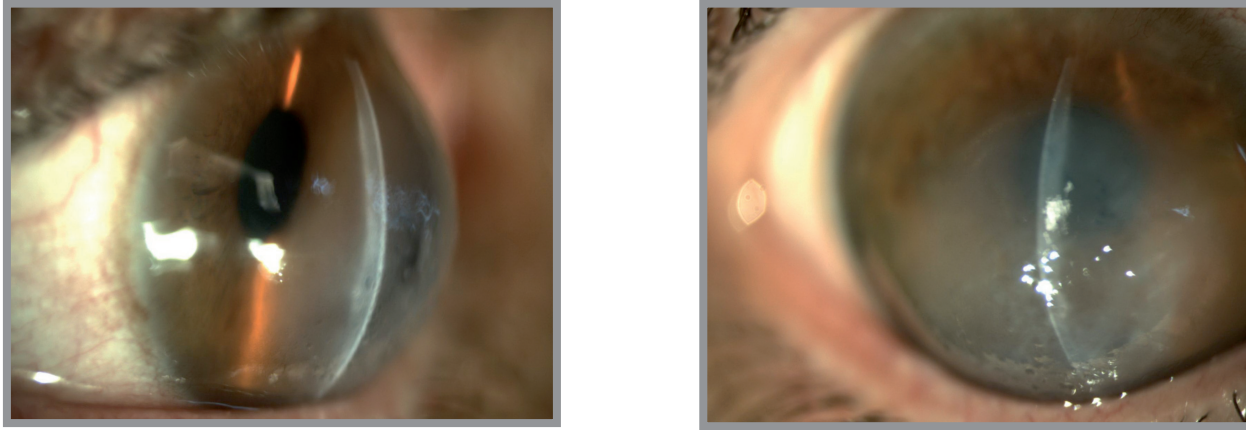


Figura 7 y 8. *Hydrops* agudo: rupturas en la membrana de Descemet permiten la imbibición del estroma resultando un marcado edema corneal.

El diagnóstico clínico del queratocono moderado o avanzado no es difícil debido a los signos clínicos clásicos anteriormente descritos. Sin embargo, el diagnóstico precoz de esta enfermedad ha adquirido una importancia crítica en los últimos años por dos motivos fundamentales: la necesidad de contraindicar la práctica de técnicas de cirugía refractiva corneal que pueden acelerar la evolución del queratocono y la posibilidad de emplear nuevas terapias que puedan frenar o retrasar su progresión ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

1.7.2. Pruebas complementarias

Los diferentes métodos de análisis de la forma corneal disponibles en la práctica clínica, intentan diagnosticar la presencia de queratocono a partir de la detección de la deformidad corneal.

La queratoscopia (1880) es la técnica precursora de la topografía corneal moderna, ya que esta última todavía se fundamenta en cierta medida en los principios básicos de su antecesora. La queratoscopia usa un patrón de nueve anillos concéntricos, alternando el color blanco con negro, llamado disco de Plácido. Este disco no es más que un dispositivo de mano simple, con una apertura central por la que el examinador es capaz de ver la imagen de los anillos reflejada en la córnea del paciente. El médico, analiza subjetivamente el patrón de los anillos reflejados para evaluar si existe astigmatismo irregular o queratocono ⁽⁸⁰⁾.

La fotoqueratoscopia de Gullstrand (1896), se basa en el mismo principio que la queratoscopia, excepto que el disco de Plácido está retroiluminado y una cámara reemplaza el ojo del examinador, tomando una fotografía del reflejo corneal de los anillos concéntricos, pudiéndose realizar un análisis cuantitativo ⁽⁷⁵⁾.

Al examinar la curvatura de la córnea con un queratoscopio o fotoqueratoscopio, los anillos que aparecen finos y cercanos entre sí corresponden a las zonas más curvadas, y los más anchos y separados a las más planas. En una córnea normal esférica los anillos son circulares.

En una córnea con astigmatismo, los anillos son ovales, donde el eje más corto de los anillos corresponde al eje más curvo de la córnea. Los anillos están distorsionados y más agrupados en la zona del cono. Queratoconos moderados y severos son fácilmente identificables con estos dispositivos, pero es difícil reconocer los queratoconos leves o subclínicos, ya que producen cambios sutiles en los anillos no apreciables a simple vista.

En la década de los 80, la potencia de los ordenadores fue adaptada para realizar un análisis automatizado de alta resolución de la topografía corneal, lo que permitió su comercialización como videoqueratoscopia computerizada.

En la actualidad, la queratoscopia y la fotoqueratoscopia han sido reemplazadas por la topografía corneal moderna, que utiliza un procesamiento informático de las imágenes para crear mapas de color con índices numéricos.

■ TOPOGRAFÍA CORNEAL

Existen dos grupos de topógrafos corneales: los que emplean el principio de reflexión corneal (topografía de reflexión) y los que usan el principio de proyección (topografía de elevación).

Durante años, la topografía corneal basada en el disco de Plácido ha sido considerada el método más sensible para la detección de queratocono. Estos primeros sistemas de topografía se basaban en la reflexión de la imagen del disco de Plácido y su digitalización, utilizando la curvatura como unidad básica de medida. Al principio, los datos topográficos eran presentados como derivadas de la curvatura, lo que era inicialmente más intuitivo para la mayoría de los cirujanos refractivos. Sin embargo, esta topografía de reflexión tiene numerosas limitaciones, entre las que destaca, la ausencia de información de la zona periférica y de la cara posterior de la córnea. Esto es debido a que el análisis se realiza con los datos de la imagen reflejada. Esta condición compromete su valor diagnóstico, ya que el análisis de la cara posterior de la córnea es esencial en el diagnóstico precoz de las ectasias corneales como se describirá más adelante. Además, mientras que el poder refractivo de la córnea se determina en gran parte con la superficie anterior, las propiedades anatómicas o mecánicas de la córnea, son al menos igual de dependientes del conocimiento de la cara anterior y posterior de la córnea ⁽⁸⁰⁾.

El determinante básico de la óptica ocular es la forma de la córnea y del cristalino y el poder dióptrico de estas estructuras. Los mapas de curvatura realizados con topografía de reflexión no miden directamente la forma de la córnea. Sin embargo, la topografía de elevación sí tiene en cuenta esta forma, y requiere la creación de un sistema de coordenadas X, Y y Z. Los sistemas basados en el disco de Plácido (topografía de reflexión), crean este sistema de coordenadas a través de datos de la curvatura haciendo suposiciones geométricas y no directamente como la topografía de elevación ^(81, 82).

El primer sistema de elevación fue creado por Bonnet en 1960. Esta técnica fue mejorada y comercializada en 1980 como el sistema topográfico PAR (actualmente retirado del mercado) que utilizaba un entramado fotográfico para determinar la elevación corneal mediante un sistema de triangulación ⁽⁸³⁾. En 1995, se introdujo el sistema Orbscan® (Bausch & Lomb, Rochester, Estados Unidos), que combina la sección óptica transversal y la reflexión de la imagen del disco de Plácido para medir la curvatura y la elevación de la superficie anterior y posterior corneal. Sin embargo, la curvatura posterior y la imagen de la zona periférica se calculan sin la ayuda de la reflexión del disco de Plácido, y por tanto puede conllevar a error ⁽⁸⁴⁾.

El primer sistema comercializado basado puramente en la elevación, es el análisis de segmen-

to anterior mediante Pentacam® (OCULUS Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) el cual, usa el principio de Scheimpflug para obtener imágenes en sección transversal, sin incluir el disco de Plácido.

Un topógrafo que sí combina topografía mediante anillos de Plácido y la fotografía de dos cámaras de Scheimpflug es el analizador de Doble Cámara de Scheimpflug Galilei™ (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Suiza). Este nuevo topógrafo permite capturar imágenes y hacer estudios especializados y detallados del segmento anterior, incluyendo córnea, iris y cristalino.

En la actualidad, topógrafos de última generación basados en la elevación añaden también otros análisis del segmento anterior, como es el caso del Sirius Scheimpflug Analyzer® (SCHWIND eye-tech-solutions GmbH & Co, Alemania). Este sistema de diagnóstico permite realizar una topografía de elevación combinando una cámara de Scheimpflug con anillos de Plácido, además de realizar un análisis completo del segmento anterior en un solo paso. Este examen incluye una medición de la pupila en diferentes condiciones de luz y un estudio dinámico de la misma.

■ PENTACAM®

El principio de Scheimpflug es una regla geométrica que describe la orientación del plano de foco de un sistema óptico (por ejemplo una cámara) cuando el plano de la lente no se sitúa paralelo al plano de la imagen. Theodor Scheimpflug fue un capitán del Ejército Imperial austríaco, que desarrolló el principio que lleva su nombre para corregir la distorsión que se produce en las fotografías aéreas. La ley o principio de Scheimpflug establece que, en una cámara de gran formato, se consigue la máxima profundidad de campo en el plano del motivo cuando las prolongaciones imaginarias de éste, las del objetivo y las de la imagen coinciden en un punto común. Se utiliza sobre todo para determinar la posición óptima de la cámara cuando el motivo ocupa un plano oblicuo a la misma (85, 86).

El sistema OCULUS Pentacam® obtiene las imágenes del segmento anterior mediante una cámara rotacional que sigue el principio de Scheimpflug y toma hasta 50 imágenes en 2 segundos desde la superficie de la córnea hasta la superficie posterior del cristalino (si la pupila está dilatada), reconstruyéndolas posteriormente en una composición tridimensional (Figura 9). Cualquier movimiento del ojo es detectado por una segunda cámara y corregido durante el proceso. El modelo tridimensional así obtenido permite determinar los mapas topográfico y paquimétrico de toda la córnea, el estudio del ángulo iridocorneal, de la cámara anterior y del cristalino. También aporta densitometría corneal y del cristalino y realiza el análisis aberrométrico de Zernike para las superficies anterior y posterior de la córnea (85-89).

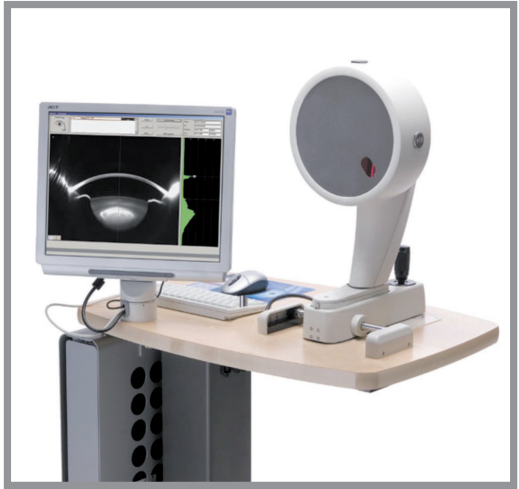


Figura 9.
Topógrafo OCULUS Pentacam®.

■ PENTACAM® EN EL QUERATOCONO

Por lo general, la superficie posterior de la córnea revela el primer adelgazamiento detectable, y se presenta como una protrusión en esta cara. Sin embargo, la superficie posterior de la córnea nunca es tan precisa como la anterior, porque su curvatura y altura son calculados mirando a través de la cara frontal de la córnea, haciendo de la cara posterior una imagen virtual.

En el queratocono, el mapa sagital o tangencial, el mapa paquimétrico, y el mapa de elevación de la cara posterior muestran un mismo punto alterado. Si este punto tiene la misma localización en los tres mapas es sugestivo de un queratocono (Figura 10).

Las guías generales para el diagnóstico precoz del queratocono son (90):

- Mapa de elevación anterior y posterior: Diferencias entre el mejor ajuste esférico y el contorno corneal menores de +12 µm son consideradas como normales, entre +12 µm y +15 µm sospechosas y mayores de +15 µm son típicamente indicativas de queratocono en el mapa de elevación anterior. Cifras similares pero 5 µm mayores se aplican a los mapas de elevación posterior.
- Mapa de curvatura anterior: La protrusión de la córnea, el astigmatismo irregular, la elevación inferior (diferencia superior-inferior), la localización del punto más curvo y el punto más delgado pueden ayudar en el diagnóstico del queratocono.
- Mapa de paquimetría y distribución del grosor corneal: El mapa paquimétrico representa la distribución del grosor corneal a lo largo de la córnea. Este mapa no sólo muestra córneas adelgazadas, sino su porción más delgada significativamente desplazada. En ocasiones, la distribución paquimétrica puede ser el indicador más sensible o el más precoz en una ectasia corneal y puede ser anormal a pesar de una superficie anterior dentro de la normalidad. El grosor corneal medio en corneas normales se ha determinado que es $537 \pm 36 \mu\text{m}$, mientras que en córneas con queratocono, la paquimetría media central oscila en torno a $428 \pm 72 \mu\text{m}$. Asimismo, se consideran indicativos de ectasia corneal diferencias en los valores paquimétricos superiores a 10 µm entre el punto más fino de la córnea y el centro de la misma. Un desplazamiento del punto más fino superior a 0,50 mm del centro de la córnea también se considera un signo topográfico de ectasia corneal.

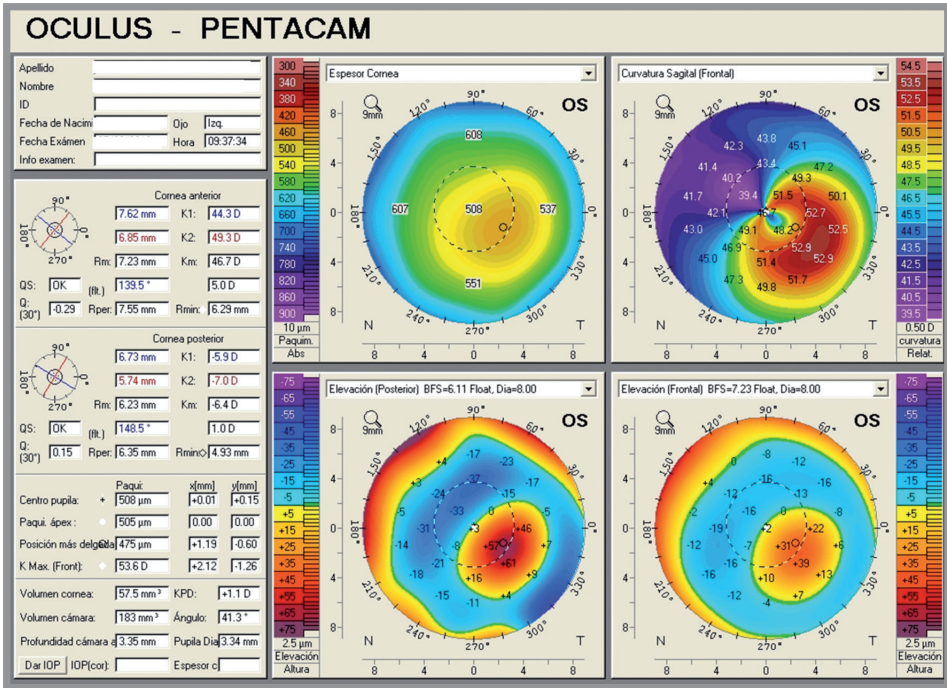


Figura 10. Imagen topográfica de cuatro mapas de Pentacam®: mapa de espesor corneal, curvatura sagital anterior, elevación cara posterior y elevación cara anterior. Obsérvese que en el mapa paquimétrico, el punto más fino de la córnea no corresponde con el centro de la misma. Además, el punto más fino corresponde con la zona más elevada en los mapas de elevación de cara anterior y posterior. El mapa de curvatura sagital muestra un astigmatismo irregular con la zona inferior mucho más curva que la mitad superior.

Las propiedades biomecánicas de la córnea pueden influir en los resultados de numerosos procedimientos de medida y cirugía ocular ⁽⁹¹⁾. El tejido corneal humano es una estructura viscoelástica compleja. La medida de la histéresis corneal es un indicador de la capacidad de amortiguación de la córnea, es decir, la habilidad del tejido para absorber y disipar energía. De esta forma, las córneas con histéresis corneal baja serían córneas “blandas” y en consecuencia, candidatas a sufrir trastornos oculares o complicaciones tras cirugía ⁽⁹²⁾.

El primer dispositivo desarrollado para el estudio *in vivo* de las propiedades biomecánicas de la córnea es el analizador de respuesta ocular (*Ocular Response Analyzer*, ORA, Depew, Nueva York, Estados Unidos). Este aparato utiliza un procedimiento de aplanación bi-direccional dinámica, aplicando un soplo rápido de aire; y a través de un avanzado sistema electro-óptico registra la deformación corneal en los 3 mm centrales. En un primer tiempo el flujo de aire provoca un movimiento progresivo en la córnea hacia dentro, un aplanamiento posterior y finalmente una ligera concavidad. Milisegundos después de captar el aplanamiento la fuente de aire se detiene, la presión empieza a bajar despacio y la córnea retorna a su configuración inicial pasando por una segunda etapa de aplanamiento. Es en estos dos momentos de aplanamiento cuando el receptor capta sendos “picos” o señales. Los dos valores de presión en milímetros de mercurio (mmHg) obtenidos, corresponden a la PIO según la ley de Imber-Fick, pero no coinciden entre sí, debido a la naturaleza dinámica del flujo de aire y las propiedades viscosas de la córnea. La media de esos dos valores proporciona una medida PIO repetible y correlacionada con la obtenida con el tonómetro de Goldmann® (PIOG). La diferencia entre estos dos valores es la histéresis corneal (CH), una nueva medida de las propiedades de los tejidos corneales que es el resultado de la depresión elástica del tejido corneal. La medida de la CH asimismo proporciona la base para obtener dos parámetros nuevos adicionales: la PIO córneo-compensada (PIOcc) y el factor de resistencia corneal (CRF). La PIOcc es una medida intraocular menos afectada por las características corneales que otros métodos de tonometría ⁽⁹³⁾.

Una córnea con una CH baja, sería teóricamente una córnea con menos capacidad de amortiguar la energía del pulso de aire. Una córnea con una CRF baja indicaría que su rigidez total (o resistencia) es menor. Esto explicaría por qué muchos pacientes con queratocono tienen valores de PIO inusualmente bajos ⁽⁹⁴⁾. Estos resultados sugieren una hipótesis muy atractiva aunque todavía pendiente de demostrar: que un paciente con ojos normales pero con CH o CFR bajas tendría más riesgo de desarrollar una enfermedad corneal.

Sin embargo, en contra de lo esperado, Goldich *et al.* no encontraron cambios en las propiedades biomecánicas corneales después de realizar un tratamiento de endurecimiento corneal con *crosslinking* en pacientes con queratocono ⁽⁹⁵⁾. Esto puede ser debido a que los cambios biomecánicos producidos por esta técnica podrían ser tan sutiles que el ORA no es capaz de reconocerlos. Por este motivo, aún no está confirmado que el ORA sea un dispositivo adecuado para medir los cambios biomecánicos en los pacientes tratados con *crosslinking* corneal.

Recientemente, se ha desarrollado otro tonómetro de no contacto que analiza las propiedades biomecánicas de la córnea. El tonómetro Corvis ST® (*Corneal Visualisation Scheimpflug Technology*, Oculus, Wetzlar, Alemania) emplea un impulso de aire y una cámara de Scheimpflug para tomar más de 4.000 imágenes por segundo y calcular la PIO teniendo en cuenta estas propiedades. De las imágenes generadas, este tonómetro calcula, además del valor de la PIO, el grosor corneal central y las propiedades biomecánicas de la córnea (tiempo de aplanamiento, longitud de aplanamiento, velocidad de aplanamiento y detalles de alta concavidad) ^(96, 97).

El diagnóstico diferencial del queratocono se realiza con otras ectasias y adelgazamientos corneales, como por ejemplo queratocono *frustra*, degeneración marginal pelúcida, degeneración marginal de Terrien y queratoglobos. Existen diferencias significativas tanto en el manejo como el pronóstico de estas enfermedades. Este diagnóstico diferencial se puede realizar mediante el examen con lámpara de hendidura y la topografía corneal.

La forma *frustra* de queratocono o queratocono subclínico es un estadio precoz de la enfermedad que no afecta a la mejor agudeza visual corregida de los pacientes. En esencia, es una forma extremadamente leve de queratocono que se manifiesta como una zona de astigmatismo irregular central o paracentral, que no se suele diagnosticar hasta que no se realiza una topografía corneal. Esta forma de queratocono es una contraindicación para realizar cirugía refractiva con *Laser-Assisted in Situ Keratomileusis* (LASIK) ⁽⁹⁸⁾.

La degeneración marginal pelúcida es una entidad infrecuente, bilateral y no hereditaria. Se caracteriza por un adelgazamiento de la zona inferior periférica de la córnea en ausencia de inflamación. Suele existir un intervalo libre hasta el limbo. A diferencia del queratocono, la protrusión se localiza por encima de la zona de máximo adelgazamiento (Figura 11) ⁽⁷⁵⁾.

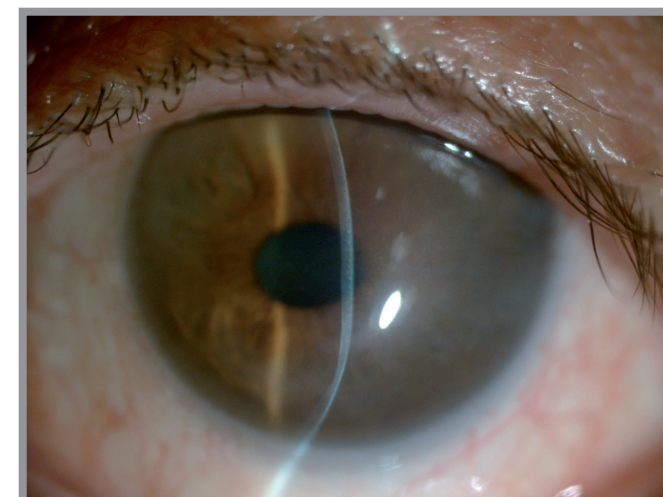


Figura 11.
Degeneración marginal pelúcida: adelgazamiento corneal periférico con intervalo de córnea sana hasta limbo y protrusión corneal por encima del área de máximo adelgazamiento.

Como el queratocono y la degeneración marginal pelúcida, la degeneración marginal de Terrien, es un adelgazamiento progresivo de la córnea que afecta a adultos jóvenes y provoca un astigmatismo alto. Empieza por la zona superior, se extiende circunferencialmente y se acompaña de depósito de lípidos e invasión vascular (Figura 12) ⁽⁷⁵⁾.

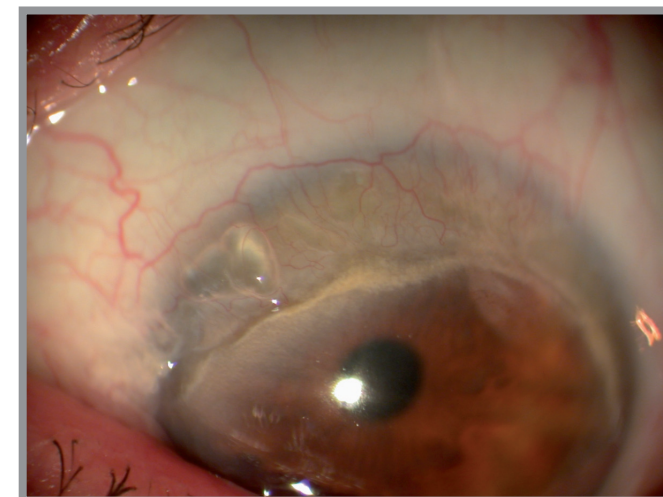


Figura 12.
Degeneración marginal de Terrien: área de adelgazamiento corneal en la zona superior de la córnea con vascularización y depósitos lipídicos.

El queratoglobo es una afección bilateral no inflamatoria muy rara, que difiere de las anteriores porque está presente al nacer. Se manifiesta como una deformación globular con adelgazamiento generalizado de toda la córnea, en especial en la zona periférica (Figura 13) ⁽¹⁾.

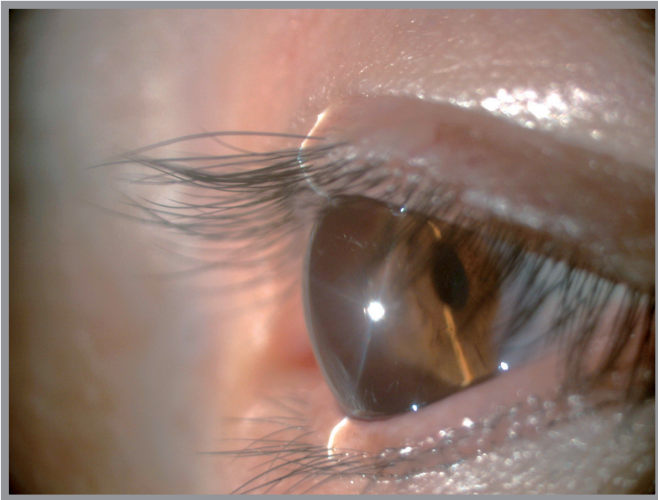


Figura 13.
Queratoglobo: adelgazamiento generalizado del estroma corneal.

1.9.CLASIFICACIÓN

Se han propuesto diferentes clasificaciones de queratocono pero ninguna de ellas ha sido aceptada de forma generalizada. Existen clasificaciones que sólo evalúan de forma aislada un parámetro ya sea la queratometría, la morfología de la córnea o la paquimetría. Estas clasificaciones tienen limitada su aplicación clínica al considerar sólo una característica de la enfermedad ^(19, 66, 99, 100). Las más útiles y empleadas en clínica, especialmente para la indicación de segmentos intraestromales, son las que tienen en cuenta una combinación de distintos signos del queratocono. Entre ellas, la clasificación de Amsler-Krumeich es la que se ha escogido para realizar este estudio. Combina defecto refractivo, lecturas queratométricas, signos clínicos y paquimetría (Tabla 1) ⁽¹⁰¹⁾.

Table 1. Clasificación de Amsler-Krumeich

Grado I	Abombamiento excéntrico de la córnea Miopía y/o astigmatismo inducido menor de 5 Dp Lecturas queratométricas centrales medias menores o iguales a 48 Dp
Grado II	Miopía y/o astigmatismo inducido entre 5 y 8 Dp Lecturas queratométricas centrales medias menores o iguales a 53 Dp Sin cicatrices centrales Paquimetría mínima mayor de 400 µm
Grado III	Miopía y/o astigmatismo inducido entre 8 y 10 Dp Lecturas queratométricas centrales medias mayores de 53 Dp Sin cicatrices centrales Paquimetría mínima de 300-400 µm
Grado IV	No se puede refraccionar Lecturas queratométricas centrales mayores de 55 Dp Cicatrices corneales centrales Paquimetría mínima 200 µm

Esta clasificación también tiene sus limitaciones. La cuantificación del nivel de miopía sin considerar la longitud axial puede conducir a errores en la gradación del queratocono, ya que sólo los valores medios de la queratometría central representan la magnitud de la miopía inducida.

2. PRESIÓN INTRAOCULAR
2.1.DINÁMICA DEL HUMOR ACUOSO Y PRESIÓN INTRAOCULAR

El humor acuoso (HA) es producido, de modo continuo, por el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar en la cámara posterior y fluye hacia la cámara anterior a través de la pupila. Se trata de un ultrafiltrado del plasma, con una composición similar a la del líquido cefalorraquídeo ⁽¹⁰²⁾. Suple de nutrientes a los tejidos no vascularizados del segmento anterior (por ejemplo, malla trabecular, cristalino o endotelio corneal). La producción normal de HA es alrededor de 2 µlitros/min (rango 1,80-4,30).

La mayor parte del HA abandona el ojo a través de la vía convencional o trabecular. El HA fluye por la malla trabecular hacia el canal de Schlemm y los canales colectores, y de ahí es evacuado por las venas episclerales. Esta es una vía sensible a la presión del volumen del flujo, de forma que al aumentar la presión, aumenta el drenaje. Existe otra vía, independiente de la PIO, llamada alternativa o uveoescleral. En la cual, el HA pasa a través del músculo ciliar hacia el espacio supracoroideo, y es drenado por la circulación venosa de la coroides, del cuerpo ciliar y de la esclera.

La PIO está determinada por la tasa de secreción y la tasa de drenaje del HA. Esta última, a su vez, es proporcional a la resistencia encontrada en los canales de drenaje y el grado de presión venosa episcleral. La tasa de drenaje de HA es proporcional a la diferencia entre la PIO y la presión venosa episcleral. La relación entre estos factores puede expresarse de la siguiente forma:

F= C x (Po-Pe)

Donde:
F= tasa de drenaje del HA (normal, 2µl/min)
C= facilidad de drenaje del HA (normal, 0,2µl/min/mmHg)
Po= PIO en mmHg
Pe= presión venosa episcleral (normal, 10 mmHg)

La distribución de la PIO en la población general tiene un rango de oscilación entre 11 y 21 mmHg. Aunque no hay un punto absoluto de corte, 21 mmHg se considera el límite superior de la normalidad, y valores superiores se consideran sospechosos.

2.2.MEDIDA DE LA PIO. DIFERENTES MÉTODOS DE TONOMETRÍA

La tonometría se introduce como el método indirecto más utilizado para la medida objetiva de la PIO, aunque no mide exactamente ésta, sino la tensión o resistencia que ofrece la cubierta ocular a una presión dada. Hasta principios del siglo XXI, sólo se utilizaron dos tipos de tonómetros: el tonómetro de indentación, cuyo mayor exponente fue el tonómetro de Schiötz, que se basa en el concepto intuitivo, por el cual a partir de la resistencia del globo ocular al hundimiento, se podía calcular de forma indirecta la PIO, y el tonómetro de aplanación que relacionaba la fuerza necesaria para aplanar una pequeña porción de la superficie ocular con la fuerza ejercida desde el interior del globo o PIO ^(103, 104).

TONOMETRÍA DE APLANACIÓN

El tonómetro de aplanación de Goldmann® (Goldmann applanation tonometer, GAT) se basa en el principio de Imbert-Fick, que postula que en una esfera ideal, seca y de paredes delgadas,

la presión dentro de la esfera (P) es igual a la fuerza necesaria para aplanar la superficie (F), dividida por el área de aplanación (A) (es decir, $P=F/A$) (Figura 14). La PIO es proporcional a la presión aplicada sobre el globo ocular (en la práctica sobre la córnea) y a la delgadez de las paredes del globo ocular (es decir, la paquimetría de la córnea, que es variable) ^(105, 106). Sin embargo, el ojo humano no es una esfera ideal, pues la córnea es rígida y se resiste a la aplanación. La atracción capilar del menisco lagrimal tiende a atraer el tonómetro hacia la córnea. La rigidez corneal y la atracción capilar se compensan cuando el área de aplanación tiene un diámetro de 3,06 mm, como el cono del GAT ⁽¹⁰⁷⁾.

La GAT es el método más extendido y, a día de hoy sigue siendo considerado el *gold standard* para la determinación de la PIO. Este tonómetro consta de dos módulos, el primero es un cono truncado que contacta con el ojo. Y el segundo es una balanza de torsión que aplica la fuerza deseada, en gramos, a la porción aplanante. El GAT se instala en la lámpara de hendidura, aunque existe una versión portátil que recibe el nombre de tonómetro de Perkins®. El cono del GAT está dotado de un sistema biprismático que convierte el área circular de aplanación corneal en dos semicírculos. Los prismas están ajustados de tal manera que los márgenes internos de los semicírculos coinciden cuando se consigue una aplanación de 3,06 mm de diámetro de la cornea. Para realizar las mediciones, se instila anestésico y fluoresceína en el ojo y, bajo luz anérita se apone el cono del tonómetro contra el centro de la cornea al tiempo que el examinador ajusta el grado de aposición hasta que los márgenes internos de los semicírculos contactan.



Figura 14.
Tonómetro de aplanación
de Goldmann®.

Es importante conocer cuáles son las causas de error de esta tonometría a fin de evitar lecturas erróneas y realizar una correcta selección de los pacientes en los que esta tonometría será más efectiva y excluir de antemano aquellos en los que no obtendríamos resultados fiables ^(108, 109). Un patrón inadecuado de fluoresceína, como por ejemplo alteraciones del grosor del menisco lagrimal y su asimetría, pueden afectar a la lectura tonométrica ⁽¹¹⁰⁾. Una presión excesiva del globo ocular por el examinador puede provocar una sobreestimación de la lectura. Y cualquier artefacto corneal que aumente su rigidez, aumenta la resistencia a la aplanación, por lo que estas lecturas estarían falsamente elevadas.

El grosor corneal central (CCT) es una de las características biomecánicas de la córnea que más se ha estudiado en la tonometría de aplanación ⁽¹¹¹⁾. Los cálculos de la PIO asumen que el grosor corneal central es de 550 μm , con variaciones mínimas normales a partir de este valor. Si la córnea es más delgada, se puede producir una subestimación de la PIO y, si es más gruesa, una sobreestimación ⁽¹⁰⁹⁾. También se ha estudiado la influencia del astigmatismo y curvatura

corneal en el GAT. A partir de astigmatismos superiores a 3 dioptrías (Dp), existe error de lectura ⁽¹¹²⁾. Mientras que no se ha encontrado correlación significativa entre la curvatura de la córnea y tonometría de aplanación ⁽¹¹³⁾.

■ TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO

Las limitaciones de la tonometría de aplanación han conducido al desarrollo de nuevos sistemas de tonometría independientes del grosor corneal y de las características biomecánicas de la córnea. Entre en los que destacan el tonómetro de Contorno Dinámico de Pascal® (*Dynamic contour tonometer*, PDCT) (Figura 15).

Durante el periodo comprendido entre 1998 y 2002, Kanngiesser y Robert, sentaron las bases teóricas y realizaron las pruebas clínicas para este nuevo sistema de tonometría, denominado Tonometría de contorno dinámico o Tonometría de Pascal® (en honor a Blaise Pascal, matemático y físico del siglo XVII) ⁽¹¹⁴⁾. El PDCT se monta en la lámpara de hendidura de manera similar al GAT y está dotado de un cono cilíndrico que se asemeja al cono empleado en la tonometría de aplanación de Goldmann. En uno de los extremos del cono, está dispuesta la superficie de contorno que es aquella que ha de adaptarse sobre la superficie corneal. El diámetro de esta superficie de contorno es de 7 mm y su forma presenta una concavidad para adaptarse a la convexidad de la zona central de la cornea, que le permite mantener su forma y curvatura, siendo la distorsión ejercida mínima, sin necesidad de ser aplanada para la toma de la PIO como ocurre con el tonómetro de aplanación. Un sensor de presión digital integrado en la superficie cóncava del tonómetro permite la medida directa de la PIO transcorneal.

Esto permite, al menos a priori, una medida de la PIO independiente de las características corneales.

El tonómetro dispone de una pantalla de cristal líquido en la que, tras la medida, se muestra el valor de la presión intraocular con un decimal (rango 5-200 mmHg), un indicador de la calidad de la medida (entre 1 y 3 se consideran aceptables) y el valor de la amplitud de pulso ocular. Este último indicador refleja la diferencia de PIO entre la sístole y la diástole del ciclo cardíaco, por lo que representa una medida indirecta del flujo sanguíneo ocular.

Cuando el cono de medida se aplica a la superficie corneal con una fuerza constante, córnea y superficie de contorno entran en contacto directo en una zona denominada área de contacto. Dentro del área de contacto, la córnea adoptará la forma de la superficie de contorno. En esta situación, la distribución de las fuerzas que se generan entre el cono y la córnea se corresponde con la fuerza interna que la PIO ejerce sobre la córnea. Cuando se llega al estado de *ajuste del contorno* (el radio de curvatura de la córnea tiende a equipararse al de la superficie de contorno siendo óptima la correspondencia entre los contornos de la córnea y área de contorno), la PIO y la fuerza ejercida por el cono son idénticas. Este es el momento en el cual el sensor piezoeléctrico, situado en el interior del cono, registra esta fuerza como equivalente de la PIO.

Para que se cumpla la teoría de ajuste del contorno la curvatura corneal, ésta ha de encontrarse entre las 32,5-60 Dp y el grosor corneal entre 300-700 μm . Con estos rangos de medición virtualmente cualquier ojo puede ser medido, siempre que la superficie corneal sea regular.

Debe de tenerse presente que el ajuste de contorno se alcanza con independencia de las características morfométricas de la córnea, tales como el grosor y radio de curvatura, así como de sus propiedades biomecánicas. Numerosos artículos han puesto de manifiesto la independencia entre el PDCT y el grosor corneal ⁽¹¹⁵⁾.

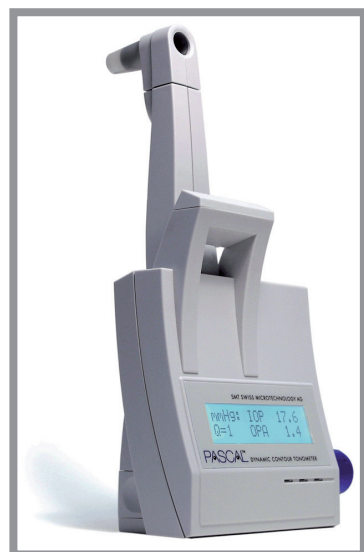


Figura 15.
Tonómetro de contorno
Dinámico Pascal®.



Figura 16.
Tonómetro de rebote ICare®.

■ TONÓMETRO DE REBOTE

El tonómetro de rebote (*Rebound tonometer*, RT) o tonometría dinámica de impacto fue introducido inicialmente por Obbink hace más de 75 años. Más tarde fue modificado en la década de los 60 por Dekking y Coster y finalmente, en 1997 patentado por Kontiola ⁽¹¹⁶⁾. Esta tonometría se desarrolló inicialmente con el objetivo de medir la PIO de forma no invasiva en modelos experimentales de glaucoma, siendo los resultados iniciales alentadores respecto a facilidad de uso, precisión y reproducibilidad ⁽¹¹⁷⁾. Todo ello ha conducido al diseño de un tonómetro manual basado en el principio de rebote para uso en humanos: ICare® (Tiolat Oy, Helsinki, Finlandia) (Figura 16). El RT es independiente de la lámpara de hendidura y consta de una estructura con dos muelles coaxiales que impulsan una sonda magnetizada muy ligera hacia la córnea y detectan la deceleración de la sonda producida por el contacto con el ojo. El movimiento de la sonda induce cambios de voltaje en los extremos de los muelles dando lugar a un campo magnético con un voltaje determinado, el cual es detectado por un sensor del tonómetro. El voltaje producido es proporcional a la velocidad de la sonda tras rebotar en el ojo. De todas las variables ligadas al movimiento de la sonda, la inversa de la velocidad de desaceleración es la que mejor se correlaciona con la PIO ⁽¹¹⁸⁾.

Las sondas que utiliza el tonómetro son desechables, lo que disminuye el riesgo de transmisión de enfermedades, tienen una longitud de 24 mm y un peso de 11 mg. La punta de la sonda tiene una cubierta de plástico y tiene una forma redondeada con un diámetro de 1 mm, para minimizar la posibilidad de daño en la superficie de la córnea. Para realizar las mediciones no se requiere la instilación de fluoresceína. En la mayoría de los casos tampoco es necesario instilar anestésico.

El tonómetro promedia seis lecturas, desechando la máxima y la mínima, antes de mostrar en la pantalla la presión intraocular, junto con un indicador de la validez de la medida. Una letra “P” representa la desviación estándar de la media. La medida no es válida y ha de ser repetida si la P parpadea, aparece una “P-” con cualquier cifra de presión, o una “P-” en presiones mayores de 19 mmHg.

La adecuada reproducibilidad de este tonómetro ha sido determinada tanto en modelos animales como en humanos. Las medidas son influenciadas significativamente por la distancia a la que se sitúa la sonda del ojo (rango aceptable 3-5 mm) y por la inclinación con respecto al eje visual (rango aceptable 25°) ⁽¹¹⁸⁾.

2.3. QUERATOCONO Y PIO

Diferentes alteraciones corneales, como por ejemplo cambios de grosor, rigidez y curvatura, pueden dificultar la medida de la PIO en ojos con patología corneal ⁽¹¹⁹⁾. Distintos estudios han demostrado que algunos de los tonómetros más utilizados en la práctica habitual, como el GAT, tienden a subestimar la PIO en ojos con queratocono, principalmente por la reducción del grosor corneal ⁽¹²⁰⁾. Mientras que los tonómetros de última generación, como el PDCT, no se ven afectados por el CCT ⁽¹²¹⁾.

La mayoría de los estudios coinciden en que el PDCT tiende a sobreestimar el nivel de PIO medido con GAT entre 2,30-3,40 mmHg ⁽¹²²⁾. En ojos con queratocono, la diferencia entre el PDCT y el GAT asciende a 4,30-5,30 mmHg ^(123, 124).

Además, debido a las irregularidades en la superficie ocular, no en todos los casos se consigue obtener una medida de la PIO. Al comparar el GAT, el PDCT y el RT en pacientes con patología corneal, el único tonómetro que fue capaz de determinar la PIO en 100% de los pacientes del estudio fue el RT ^(125, 126).

A parte de los problemas derivados de la toma de PIO, los pacientes con queratocono van a sufrir cambios a lo largo de los años en el grosor corneal, curvatura y propiedades biomecánicas debido a la historia natural de su enfermedad. Además, no sólo la progresión de la enfermedad provoca dichos cambios, los nuevos tratamientos con segmentos intraestromales o el *crosslinking* corneal también los producen. Estas premisas hacen necesario encontrar el tonómetro más adecuado para medir la PIO en pacientes con ectasias corneales y conocer cómo se comporta respecto al *gold standard* en las posibles situaciones que puedan acontecer.

■ 3. TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO

3.1. CORRECCIÓN ÓPTICA

El manejo del queratocono depende del estadio de progresión de la enfermedad. En estadios iniciales, se emplea el tratamiento óptico, que tiene dos fases bien diferenciadas: la utilización de gafas correctoras y la indicación de lentes de contacto (LDC).

El primer paso, es realizar una refracción subjetiva de la manera más precisa posible. Las gafas no corrigen el astigmatismo irregular corneal, por lo que su empleo aislado sólo suele ser posible en los casos más incipientes. Cuando éstas ya no proveen una agudeza visual aceptable, es necesario el uso de LDC.

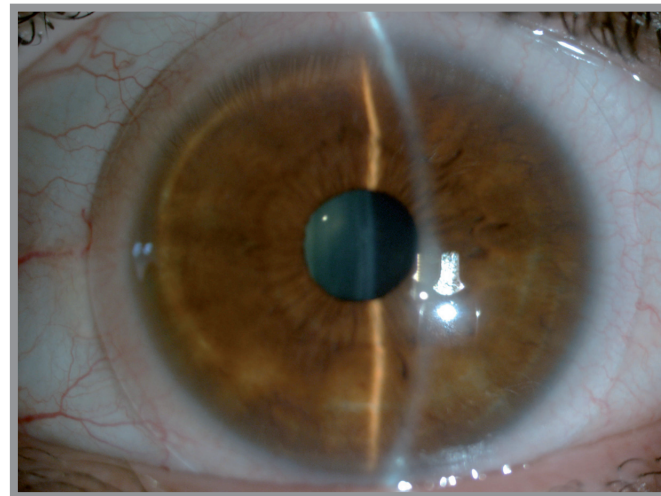


Figura 17.
Lente de contacto blanda.

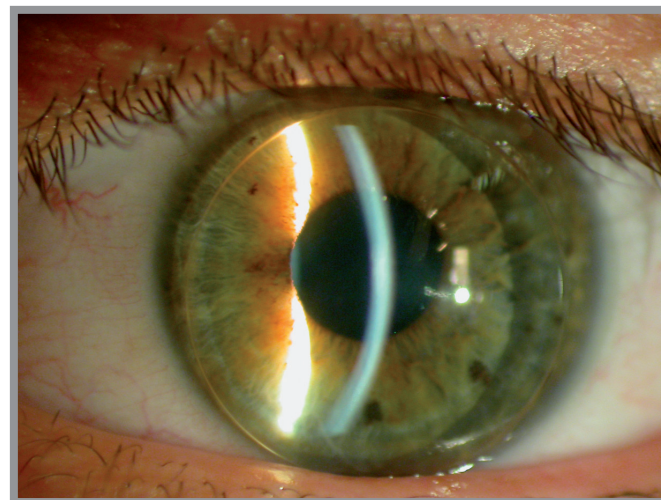


Figura 18.
Lente de contacto rígida permeable al gas.

Las LDC representan el tratamiento de elección en el 90% de los queratoconos ⁽⁴⁾. Mejoran la agudeza visual al crear una nueva superficie anterior en la córnea. Las irregularidades de la córnea quedan enmascaradas y compensadas por la película lagrimal que se forma entre la cara interna de la lente y la cara externa del tejido. Sin embargo, su uso no previene la progresión de la ectasia. Algunos casos de queratocono son lo suficientemente leves, al menos durante un tiempo, para permitir la corrección adecuada de la visión con LDC blandas (Figura 17). Cuando se elige este tipo de LDC, se impone el uso de lentes blandas tóricas para compensar el astigmatismo que siempre está presente en el queratocono. No obstante, el pilar fundamental de la contactología en el queratocono, son las LDC rígidas permeables al gas (Figura 18) ^(127, 128). Este tipo de lentes son las que mejor neutralizan el astigmatismo corneal irregular, produciendo a menudo una mejoría espectacular de la visión. Cuando el paciente no tolera la lente rígida y la visión con la lente blanda tórica resulte imperfecta, es posible

recurrir al sistema denominado *piggy back*, que consiste en intercalar entre la LDC rígida y la córnea una LDC blanda. Otra alternativa es el empleo de una lente híbrida, compuesta por un centro de 8 mm de diámetro realizado de un material rígido permeable al gas, y una zona periferia fabricada de hidrogel. Las desventajas de este tipo de lente híbrida son su elevado coste y su fragilidad ^(129, 130). Otro tipo de LDC usadas en queratocono son las LDC esclerales (diámetro 20-24 mm) y las lentes semiesclerales (diámetro entre 14-17 mm). Estos tipos de LDC proveen de un reservorio de película lagrimal, evitan el contacto corneal, corrigen el astigmatismo y mejoran la visión ^(131, 132).

Cuando el paciente presenta intolerancia a las LDC y/o la agudeza visual no es suficiente con la corrección en gafas y/o LDC, será necesario subir un escalón en el algoritmo terapéutico.

3.2. CROSSLINKING CORNEAL (CXL)

3.2.1. Concepto

En el campo de las ciencias biológicas, el término *crosslinking* se utiliza para expresar la formación de uniones químicas entre proteínas y otras moléculas. Normalmente, estos entrecruzamientos se forman por reacciones químicas iniciadas por calor, presión o radiación. La formación de uniones covalentes entre los polímeros de las moléculas provoca un cambio en las propiedades físicas de las mismas, que se traduce por lo general en un fortalecimiento químico del material ⁽¹³³⁾.

3.2.2. Bioquímica

La principal función del colágeno es proporcionar soporte en los tejidos. Las formas agregadas de monómeros de colágeno se fortalecen por las conexiones intermoleculares. Este proceso ocurre como parte de la maduración del tejido, pero también se produce en el envejecimiento y durante el desarrollo de una enfermedad ⁽¹³⁴⁾.

Las fibrillas de colágeno se entrecruzan de forma natural como parte de su proceso de maduración. Cuando estas fibrillas son secretadas, presentan pequeños segmentos en cualquiera de los dos extremos de las cadenas de colágeno (telopéptidos), que no adquieren la conformación de triple hélice. Los residuos de hidroxilisina en estas cadenas finales participan en la formación de las uniones ⁽¹³⁵⁾. Los entrecruzamientos se forman por la deaminación oxidativa del grupo ϵ -amino de la lisina o hidroxilisina en los telopéptidos carboxi y amino del colágeno, esta transformación está catalizada por la enzima lisil-oxidasa. El aldehído formado reacciona con una lisina o hidroxilisina específica en la triple hélice para formar enlaces divalentes que unen las moléculas de la cabeza a la cola. Después, de manera espontánea durante la maduración, se convierten en enlaces trivalentes ^(136, 137).

Una segunda fase de *crosslinking* ocurre durante el envejecimiento (y en mayor grado en la diabetes mellitus). Esta fase implica una reacción no enzimática denominada glicosilación. La exposición prolongada a monosacáridos provoca una unión espontánea entre la glucosa reducida y el grupo amino de la proteína. Esto produce una adicción reversible nucleofílica de una base de Schiff (aldimina como fursina o piridosina). Después, ésta se transforma en un producto de Amadori más estable pero todavía reactivo (como por ejemplo hemoglobina A1c), el cual sufre una serie de reacciones lentas adicionales con los grupos amino de otras proteínas, formando uniones intermoleculares derivadas de la glucosa, como la pentosidina. Estas moléculas son llamadas productos finales de glicosilación avanzada (*Advanced Glycation End products*, AGEs) ⁽¹³⁸⁾. Se han encontrado niveles incrementados de AGEs en córneas de pacientes diabéticos en comparación con córneas controles para su edad ⁽⁶³⁾. Se ha estudiado el comportamiento corneal bajo estrés tensional, demostrándose un aumento de rigidez

corneal con la edad ⁽¹³⁹⁾. También, se ha encontrado un incremento con la edad, del área del corte transversal de la molécula de colágeno en córneas humanas de aproximadamente 3,04 a 3,46 nm²; y esto se atribuye a una mayor glicosilación relacionada con el envejecimiento ⁽¹⁴⁰⁾. Se ha confirmado que la diabetes mellitus tipo 2 tiene un efecto protector en el desarrollo y la progresión del queratocono, posiblemente debido al incremento de las uniones que endurecen la córnea ^(64, 141).

La oxidación es el tercer mecanismo mediante el cual se produce *crosslinking* en el colágeno. Este nuevo tipo de *crosslinking* se considera distinto de los formados por enzimas o por glicosilación. Y puede ocurrir después de un proceso de oxidación (mediada por ozono) o foto-oxidación (mediada por luz ultravioleta, UV) ⁽¹⁴²⁾. Fuera de la Biología, la fotopolimerización es un proceso comparable al empleado en la industria para generar polímeros usando los radicales libres de la energía radiante. Un monómero en presencia de un fotoiniciador puede polimerizarse mediante *crosslinking* en presencia de una fuente de luz UV. Son ejemplos del uso de la fotopolimerización en la industria: las válvulas cardíacas, los materiales dentales y las lentes ópticas.

3.2.3. Historia del crosslinking de colágeno

Históricamente, el *crosslinking* de colágeno se ha utilizado con múltiples finalidades. Por ejemplo, el encurtido de pieles implica procesos de *crosslinking* del colágeno tipo I presente en la piel. La fijación tisular con formaldehído, usada en los estudios anatomopatológicos, está basada en la capacidad del formaldehído de unirse a múltiples aminoácidos y producir un *crosslinking*.

En 1968, Foote et al. publicaron los mecanismos por los cuales la oxidación fotosensibilizante tiene lugar en los sistemas biológicos ⁽¹⁴²⁾. En 1988, Fujimori et al. describieron el tercer mecanismo de *crosslinking* en el colágeno tipo I, en el que está involucrada la oxidación por ozono o bien la foto-oxidación por luz UV ⁽¹⁴³⁾.

En 1998, Spoerl et al. publicaron los resultados de su estudio en el que inducían corneal (CXL) en ojos de cerdo ⁽¹⁴⁴⁾. Experimentaron con diferentes grupos, a los que después de retirar el epitelio corneal, se les aplicó: luz UV, riboflavina y luz UV, riboflavina y luz azul, luz solar, glutaraldehído al 0,1%, glutaraldehído al 1% o solución de Karnovsky. El siguiente paso, fue evaluar la riboflavina con luz UV y el glutaraldehído al 0,075%, como posibles candidatos fotosensibilizantes en estudios in vivo en ojos de conejos. Y finalmente, la riboflavina con luz UV fue la elegida para los posteriores estudios en humanos ⁽¹⁴⁵⁾. Los estudios piloto con riboflavina y luz UV en humanos comenzaron en Dresden en 1998, y sus primeros resultados fueron publicados en 2003 ⁽¹⁴⁶⁾.

3.2.4. Papel de la riboflavina en el crosslinking corneal

Warburg y Christian, en 1932, aislaron una enzima de la levadura de cerveza y dedujeron que podía tener un papel esencial en la respiración celular. La riboflavina, también llamada vitamina B2, es una vitamina hidrosoluble, que disuelta en agua tiene un color amarillo, cuya fórmula empírica es C₁₇H₂₀N₄O₆. Está constituida por un anillo de isoaloxazina dimetilado al que se une el ribitol, un alcohol derivado de la ribosa (Figura 19).

La riboflavina es el precursor de dos co-enzimas que tienen un papel importante en numerosas reacciones orgánicas de óxido-reducción que se producen durante el metabolismo intermedio. Esta vitamina está contenida en casi todas las plantas y en las células animales, pero pocas de ellas contienen cantidades elevadas. Entre los alimentos que contienen vitami-

na B2, encontramos la leche y sus derivados, la carne, los huevos, la verdura de hojas verdes, pero sobre todo la levadura de cerveza y el hígado. La riboflavina es un intermediario en la transferencia de electrones de muchas reacciones de óxido-reducción. Participa en muchas rutas metabólicas importantes de hidratos de carbono, proteínas, lípidos y en la producción de energía de la cadena respiratoria. Sus coenzimas son esenciales para la transformación de la piridoxina y del ácido fólico en sus formas coenzimáticas y del triptófano en niacina. Esta vitamina es sensible a la luz solar y a ciertos tratamientos, como la pasteurización.

La riboflavina es necesaria para la integridad de la piel, las mucosas y de forma especial para la córnea. Estudios experimentales en animales demostraron que el déficit de esta vitamina provoca vascularización corneal ⁽¹⁴⁷⁾. Su requerimiento se incrementa en función de las calorías consumidas en la dieta, a mayor consumo calórico, mayor es la necesidad de vitamina B2.

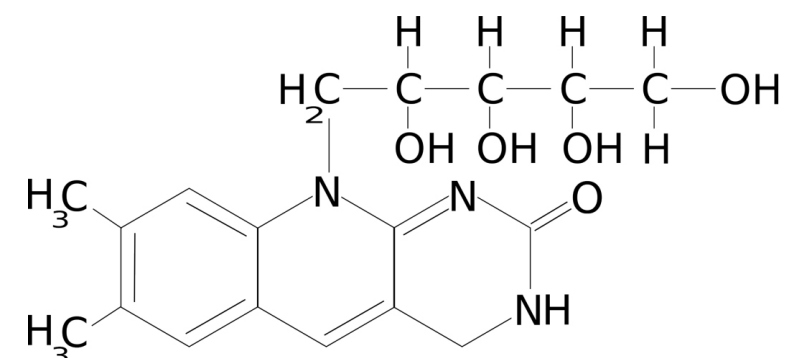


Figura 19. Molécula de riboflavina: anillo de isoaloxazina dimetilado unido al ribitol.

Wollensak et al. desarrollaron las técnicas de CXL, usando luz UV y la riboflavina A, para aumentar la rigidez corneal ^(126, 146, 148). La riboflavina actúa como fotosensibilizador y, por lo tanto, potencia la absorción de luz UV. También protege de una excesiva exposición a la luz UV actuando como un escudo, ya que su uso asegura que el 93% de la radiación quede en la córnea anterior y sólo el 7% la atraviese, sin ser por ello un peligro para el endotelio, cristalino y retina ⁽¹⁴⁹⁾.

Para conseguir que el CXL se produzca a la profundidad deseada y limitar la penetración de radiación UV a tejidos más profundos, tiene que pasar un tiempo suficiente para que la riboflavina sature el estroma ⁽¹⁵⁰⁾. Para conseguir una mínima concentración segura de riboflavina en todo el estroma, son necesarios treinta minutos de exposición tópica a la riboflavina después de la desepitelización ⁽¹⁴⁹⁾. Si la concentración de riboflavina no es adecuada, no se generarán suficientes enlaces y el endotelio y las estructuras intraoculares pueden verse expuestos a altos niveles de radiación UV durante el CXL ⁽¹⁵⁰⁾.

La riboflavina es estimulada por la luz UV de 370 nm, que corresponde a uno de los picos de absorción máxima de la riboflavina. La riboflavina es excitada a un estado de triplete para liberar especies de oxígeno altamente reactivas. Estas moléculas de oxígeno reaccionan con las moléculas circundantes y a través de numerosas interacciones no específicas, producen enlaces covalentes intra e interfibrilares ⁽¹⁴⁶⁾. El mecanismo exacto de las bases moleculares del CXL no se conoce, pero puede implicar enlaces covalentes de ditirosina ⁽¹⁵¹⁾.

3.2.5. Papel de la luz ultravioleta en el crosslinking corneal

Se define como radiación UV, a la radiación electromagnética cuya longitud de onda está comprendida aproximadamente entre los 400 nm y los 15 nm. Según la longitud de onda, se distinguen varios subtipos de la luz UV: ultravioleta cercano (400-200 nm, que incluye los rayos UVA, UVB y UVC), ultravioleta lejano (200 – 10 nm) y ultravioleta extremo (<10 nm).

Si bien la radiación UV representa un peligro potencial para el ojo humano, en el CXL sólo se utiliza un sector del espectro (370 nm). Los valores de radiación se mantienen por encima del umbral de seguridad hasta las 300 μm de profundidad. Por lo tanto, la paquimetría mínima aceptada para comenzar el tratamiento es de 400 μm , sin contar el epitelio. El efecto citotóxico de la combinación de luz UV y riboflavina se produce a partir de 0,5 milivatios por centímetro cuadrado (mW/cm^2). Este valor también se ha confirmado en estudios *in vitro* de queratinocitos en cultivos celulares ⁽¹⁵²⁾.

3.2.6. Efectos del crosslinking corneal

Aunque no se han podido demostrar los enlaces directamente en las córneas tratadas con CXL, sí se han podido observar signos indirectos de la presencia de estas uniones, como por ejemplo: aumento de la resistencia a las colagenasas, resistencia a mayor temperatura, incremento en las curvas de estrés-deformación, aumento del grosor del diámetro de la fibrilla de colágeno y cambios en el comportamiento electroforético ⁽¹⁵³⁻¹⁵⁷⁾.

■ EFECTOS BIOMECÁNICOS

Se ha observado un aumento de la rigidez corneal en un 71,90% en córneas porcinas y en un 328,90% en córneas humanas. El efecto de CXL es máximo sólo en las 300 μm anteriores. Este mayor efecto biomecánico en córneas humanas se explica por la mayor extensión en profundidad del efecto del CXL en el estroma de córneas humanas en comparación con el porcentaje de extensión en el estroma de córneas porcinas ⁽¹⁵⁵⁾.

■ EFECTOS TERMOMECÁNICOS

En experimentos con córneas porcinas, la temperatura máxima de contracción hidrotermal fue de 70° C en controles no tratados, 75° C en córneas tratadas con CXL y luz UV, y 90° C en córneas con CXL con glutaraldehído. Estos estudios demuestran la dependencia entre la temperatura de contracción y el grado de CXL ^(148, 154). También se han observado diferencias en las temperaturas de contracción hidrotermal entre las capas superficiales del estroma y las más profundas, que se han atribuido al menor grado de penetración de la luz UV en las capas posteriores, posiblemente debido a la riboflavina ⁽¹³⁴⁾.

■ EFECTOS MORFOLÓGICOS

En el estroma anterior de córneas de conejos tratadas con riboflavina y luz UV, las fibras de colágeno aumentaron significativamente en un 12,20%, y en el estroma posterior sólo un 4,60% ⁽¹⁵⁶⁾. Cambios similares se han observado en córneas y otros tejidos debidos al *crosslinking* que se produce por la edad o al relacionado con la diabetes. Esto se debe a que los enlaces inducidos desplazan las cadenas de polipéptidos aparte, lo que provoca un aumento del espacio intermolecular.

■ EFECTOS EN LOS QUERATINOCITOS

En estudios con conejos, se ha observado que a mayor nivel de luz UV aplicado durante el proceso de CXL con riboflavina (de 0,75 a 4 mW/cm^2), la tasa apoptosis de los queratinocitos aumenta en el primer día posterior al CXL. Con una radiación estándar de 3 mW/cm^2 la apoptosis de los queratinocitos se presenta a una profundidad de hasta 300 μm . En ocasiones, la apoptosis de los queratinocitos se traduce clínicamente en un leve edema corneal ⁽¹⁵⁸⁾.

■ MICROSCOPIA CONFOCAL Y EFECTOS DEL CXL

El estudio mediante microscopía confocal *in vivo* después de un tratamiento con CXL muestra un daño inmediato del plexo nervioso sub-basal en los 7 mm centrales de irradiación, apoptosis de los queratinocitos superficiales y edema estromal. Los primeros signos de regeneración nerviosa se visualizan a los 30 días y se completan a los 6 meses. En etapas intermedias, los queratinocitos de los márgenes laterales y medios del estroma irradiado presentan signos de transformación miofibroblástica y depósitos extracelulares. Dos y 3 semanas después del CXL, grupos de células y depósitos fibrilares aparecen en el estroma medio a 250-350 μm de profundidad, lo que se ha denominado línea de demarcación. A los 6 meses, la población de queratinocitos centrales se recupera completamente, acompañada por un aumento de la densidad de fibras del estroma. En el endotelio no se han observado cambios (Figura 20) ⁽¹⁵⁹⁾.

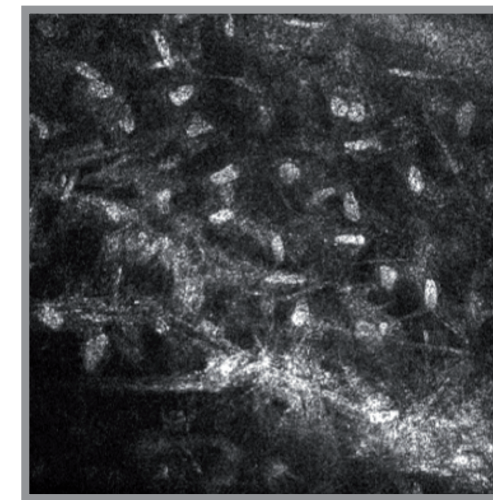


Figura 20.
Imagen de microscopía confocal *in vivo* en un paciente con queratocono después de un tratamiento con CXL. Obsérvese la línea de demarcación del tratamiento, con los núcleos de los queratinocitos activados por encima y en situación quiescente por debajo de la misma.

■ LOCALIZACIÓN DE LOS PRINCIPALES EFECTOS

Hay diferentes hallazgos que indican que el efecto del CXL ocurre en la zona anterior del estroma. El diámetro de las fibras de colágeno se incrementa de manera significativa sólo en la mitad anterior del estroma. En experimentos en los que se cortaron córneas con microqueratomo después de un CXL, pruebas biomecánicas y bioquímicas demostraron una clara diferencia en el efecto del CXL entre la parte anterior y posterior del estroma ^(160, 161). De hecho, también en córneas normales, el estroma anterior es más rígido y presenta más enlaces porque está diseñado para mantener la curvatura anterior corneal ⁽¹⁶²⁾. La localización anterior del tratamiento con CXL es una gran ventaja porque de este modo se evita el daño endotelial.

■ EFECTOS EN LA RESISTENCIA A COLAGENASAS

Se ha descrito un aumento de la resistencia a la digestión por colagenasas en córneas porcinas tratadas con CXL. Este efecto es mayor en la mitad anterior del estroma ⁽¹⁵³⁾.

3.2.7. Indicaciones del crosslinking corneal

Actualmente, la indicación para CXL abarca distintos tipos de ectasia corneal como el queratocono, la degeneración marginal pelúcida, ectasia postcirugía refractiva y el *melting* corneal que no responde a tratamiento convencional ^(148, 163).

El CXL también ha sido utilizado para el tratamiento del edema corneal. Se han publicado numerosas series de casos con buenos resultados en pacientes con queratopatía bullosa postcirugía de catarata y distrofia endotelial de Fuchs. Los cambios inducidos en el estroma corneal disminuyeron el dolor relacionado con la existencia de bullas epiteliales, y mejoraron la agudeza visual en los casos sin cicatrices estromales ^(164, 165).

Los efectos antimicrobianos de la fotoactivación de la riboflavina también pueden ser aprovechados para tratar infecciones corneales. En 2008, Martins *et al.* demostraron las propiedades antimicrobianas del CXL contra patógenos comunes como la *Pseudomonas aeruginosa* o el *Staphylococcus aureus* ⁽¹⁶⁶⁾. El CXL se ha utilizado en pacientes con queratitis microbiana resistente a antibióticos tópicos y sistémicos con resultados satisfactorios ⁽¹⁶⁷⁾.

Los experimentos en córneas porcinas que reflejan un aumento de la resistencia a la digestión por colagenasas y otras enzimas proteolíticas, hacen pensar que el CXL podría tener un papel en la prevención o enlentecimiento de ulceraciones estromales por infecciones, traumatismo o enfermedades inmunes. Sin embargo, aún son necesarios nuevos estudios que abalen esta conclusión ⁽¹⁶⁸⁾.

Como el CXL es capaz de reducir los queratinocitos del estroma y otras células presentadoras de antígenos, se ha sugerido como pretratamiento en tejido corneal donante. De este modo podría prevenir o reducir reacciones de rechazo contra el injerto en queratoplastias penetrantes y así aumentar la supervivencia del botón donante ⁽¹⁶⁸⁾.

3.2.8. Tipos de crosslinking corneal

■ TÉCNICA CLÁSICA

Es la técnica original descrita por Gregor Wollensak, Eberhard Spoerl y Theo Sieler en 2003 ⁽¹⁴⁶⁾. En el CXL clásico hay que retirar el epitelio corneal para que pueda penetrar la riboflavina. Esta desepitelización puede ser química aplicando alcohol diluido al 20% y retirando después el epitelio con un escarificador. O mecánica, si se emplear el cepillo de Amoils que permite una desepitelización más rápida y sin los riesgos potenciales que puede producir el alcohol en la superficie ocular.

En una primera fase de 30 minutos, se instila 1 gota cada 2 minutos de riboflavina al 0,1% con dextrano al 20% para producir una sobrecarga estromal de riboflavina. La segunda fase consiste en aplicar luz UVA a una potencia de 3 mW/cm² durante otros 30 minutos, a la vez que se sigue instilando riboflavina 1 gota cada 5 minutos (Figura 21).



Figura 21.
Segunda fase del CXL: radiación UVA sobre
córnea impregnada de riboflavina.

■ TÉCNICA TRANSEPITELIAL

El CXL transepitelial se realiza sin retirar el epitelio corneal, gracias a la utilización de riboflavina con trometamol y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o riboflavina con cloruro de benzalconio que potencian su penetración. El tiempo y la radiación utilizados son los mismos que en la técnica clásica ^(169, 170).

Las ventajas que presenta esta técnica respecto a la clásica son que puede aplicarse en córneas más finas y que se evitan las complicaciones derivadas de la desepitelización.

■ TÉCNICA ACELERADA O TÉCNICA AVEDRO

En este tipo de CXL sí es necesario desepitelizar la córnea. La principal ventaja de esta técnica es la reducción drástica del tiempo del procedimiento. En una primera fase de 10 minutos, se aplica 1 gota de riboflavina cada minuto. Y en la fase de radiación, se aplica una energía 30 mW/cm² durante 3 minutos, con lo que la cantidad de energía total administrada es la misma que en la técnica clásica. Es una técnica mucho mejor tolerada por el paciente debido al menor período de exposición ^(171, 172).

■ TÉCNICA CON IONTOFORESIS

Por último, la técnica más novedosa aún en estudio, es el CXL mediante iontoforesis. Consiste en aplicar un campo eléctrico sobre la córnea durante la primera fase. Este campo eléctrico induce la movilidad de los iones consiguiendo una mayor rapidez de penetración y mayor concentración de riboflavina en la córnea ⁽¹⁷³⁾.

3.3. LÁSER EXCIMER: QUERATECTOMÍA FOTORREFRACTIVA

El tratamiento del defecto refractivo con LASIK está absolutamente contraindicado para el tratamiento del queratocono, como prueban numerosos estudios publicados ⁽¹⁷⁴⁾. La sola creación del *flap*, incluso sin realizar la ablación con láser, debilita la córnea y lleva el riesgo de curvar aún más la córnea y agravar el queratocono.

Por lo tanto, las técnicas con láser excimer utilizadas para el tratamiento del queratocono habrían de ser en todo caso más superficiales, como por ejemplo: queratectomía fototerapéutica (PTK), queratectomía fotorrefractiva (*Photorefractive keratotomy*, PRK), ablación superficial guiada con topografía y queratotomía circular ⁽¹⁷⁴⁻¹⁷⁸⁾.

Las indicaciones de la cirugía con láser excimer superficial para el tratamiento del queratocono que han sido publicadas son muy restringidas ^(179, 180):

- ☐ Tratamiento paliativo para mejorar la tolerancia a LDC o en el otro ojo de un trasplante de córnea como medida temporal mientras es factible la realización del trasplante en ese ojo.
- ☐ Tratamiento refractivo en pacientes con queratocono con intolerancia a las LDC que cumplan todos los requisitos exigidos para la realización de esta cirugía.
- ☐ Corrección del defecto refractivo residual después de la colocación de segmentos intraestromales, córneas con queratocono que hayan sido previamente tratadas con CXL, o después de lentes intraoculares fáquicas o afáquicas para perfeccionar el resultado ^(181, 182).

Si la ablación se realiza guiada por topografía, lo que se busca es la corrección de las irregularidades de la superficie corneal con ablaciones localizadas en diferentes áreas y con diferentes figuras y profundidades. Este método mejora la visión al regularizar la córnea, pero deja un defecto refractivo residual que necesita corrección con gafas o LDC.

El principal inconveniente asociado al uso de láser excimer superficial, es la necesidad de altos niveles de energía para realizar una ablación extensa de tejido, y esto puede provocar daño endotelial. Además, su alto coste y otras complicaciones postquirúrgicas, hacen que sean pocos los cirujanos que se decanten por esta técnica.

3.4.SEGMENTOS CORNEALES INTRAESTROMALES (ICRS)

3.4.1. Historia

En 1949, J. I. Barraquer estudió el uso de implantes sintéticos intracorneales para la corrección de ametropías, basando sus experimentos en la “ley de espesores”. Los primeros resultados fueron desalentadores debido a la poca biocompatibilidad del material, permeabilidad y calidad óptica ⁽¹⁸³⁾.

En 1967, Blavatskaia realizó una serie de experimentos en conejos para estudiar la modificación refractiva causada por los implantes de discos, lenticulos y anillos de tejido corneal a través de la técnica de disección lamelar. Desarrolló una serie de normogramas para la elección adecuada del anillo, basándose en que la corrección obtenida es directamente proporcional al espesor e inversamente proporcional al diámetro ⁽¹⁸⁴⁾.

En los años sucesivos, numerosos autores estudiaron distintos materiales y técnicas. El concepto original de anillo o segmento intraestromal data de 1978, cuando A. E. Reynolds mientras estudiaba los efectos de la topografía corneal sobre la agudeza visual, concibió la idea de colocar un anillo en la periferia de la córnea para alterar su curvatura anterior ⁽¹⁸⁵⁾.

En 1986, P. Ferrara comenzó a colocar segmentos de polimetilmetacrilato (PMMA) en ojos no funcionantes y en 1991 realizó el primer implante con finalidad refractiva.

Inicialmente los ICRS fueron evaluados como tratamiento de bajas miopías por Keravision®. En 1996, los segmentos INTACS® (Addition Technology, Inc. Estados Unidos) recibieron la certificación europea para este uso y en 1999 por la *Food and Drug Administration* (FDA). Más tarde, en 2004 la FDA aprobó el uso de INTACS® en el queratocono en Estados Unidos (Figura 22).

3.4.2. Mecanismo de acción

El implante de los ICRS es una técnica aditiva en la que se modifican las fuerzas tensionales tisulares. Tienen unos mecanismos de acción directa sobre el espesor corneal y otros efectos indirectos.

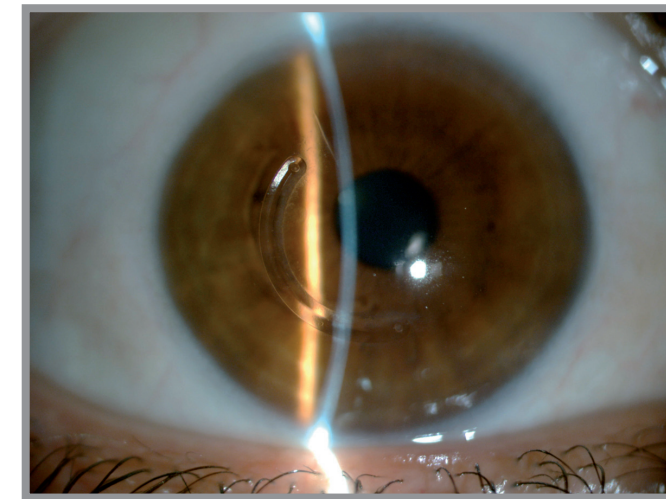


Figura 22.
Segmento corneal intraestromal en un paciente con queratocono.

Los mecanismos directos son:

- ☐ Acción directa del espesor del implante: como se ha comentado anteriormente, los ICRS obedecen a la “ley de espesores” enunciada por J. I. Barraquer. Según ella, al modificar el espesor de la córnea actuando sobre sus dos tercios anteriores: la cara anterior de la córnea se incurva al sumar tejido en su centro o restándose en su periferia y se aplanan al sustraerlo del centro o al incrementarlo en la periferia. A mayor espesor implantado, mayor corrección refractiva lograda, pero esto no sucede de forma lineal. No se consigue el mismo efecto al tratar una córnea de 43 Dp que una de 35 Dp, donde la corrección será menor al ser más plana.
- ☐ Diámetro: a mayor diámetro del implante, menor corrección dióptrica astigmática lograda. Así, los segmentos de arco pequeño (90°, 120°) corrigen mucho cilindro sin apenas modificar la esfera; los de arco amplio (210°) inducen mayor cambio esférico sin apenas modificar el astigmatismo.
- ☐ Efecto entre los extremos del segmento: el extremo final de cada segmento produce una fuerza de tracción en la superficie corneal, provocando un aplanamiento adicional sobre el eje donde se encuentran los extremos del segmento.
- ☐ Forma o sección: los segmentos de sección plana ejercen mayor efecto en la reducción de la curvatura corneal, en relación con los segmentos de sección cónica que sólo logran su efecto por su espesor porque la angulación de su diseño coincide con la de la córnea (aproximadamente 26°).

Los efectos indirectos que producen son:

- ☐ Acortamiento del eje anterior-posterior.
- ☐ Desplazamiento del vértice corneal hacia el centro de la pupila.
- ☐ Aplanamiento tanto del centro como de la periferia corneal, lo cual mantiene la forma prolata de la córnea.

Los segmentos producirán más efecto si son más superficiales y menos si son profundos, pero una localización superficial tiene alto riesgo de extrusión. A un mismo grosor, tendrá más efecto el segmento que tenga la base más ancha ⁽¹⁸⁶⁾.

3.4.3. Indicaciones

Las indicaciones aprobadas por la Comisión Europea son:

- ☐ Pacientes con queratocono e intolerancia a las LDC.
- ☐ Queratocono en progresión.
- ☐ Ectasia iatrogénica (tras LASIK o PRK).

3.4.4. Modelos de segmentos intraestromales

Actualmente, los implantes aprobados para su uso en oftalmología son:

- ☐ INTACS® (Oftaltech): segmentos semicirculares de PMMA, con sección hexagonal de base cóncava, longitud de arco de 150° y varios espesores (250-450 µm). También se comercializan los INTACS SK® (para queratoconos severos), con sección elíptica, un espesor de 400 y 450 µm y una menor zona óptica de implantación.
- ☐ Ferrara Ring® (AJL): segmentos semicirculares de PMMA Perspex CQ® (un PMMA de alto peso molecular) con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección triangular de base plana (600 y 800 µm), múltiples longitudes de arco (desde 90° a 210°) y múltiples espesores (150-350 µm).
- ☐ Keraring® (Mediphacos, Imexclinic): segmentos semicirculares de PMMA Perspex CQ® con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección triangular de base plana, múltiples longitudes de arco (desde 60° a 210°) y múltiples espesores (150-300 µm).
- ☐ Cornealring® (Viontech, Bloss): segmentos semicirculares de PMMA con orificios de 0,20 mm en los extremos, sección fusiforme con vértice redondeado, longitud de arco de 120° y 155° y espesores múltiples (150-350 µm).

3.4.5. Ventajas, contraindicaciones y complicaciones

Los ICRS presentan una serie de ventajas respecto a otros tipos de cirugía refractiva. Se trata de un procedimiento reversible. También son ajustables, porque pueden ser desplazados o reemplazados para perfeccionar el resultado refractivo⁽¹⁸⁷⁾. Aplanan la periferia más que la zona central, manteniendo una forma prolata central, a diferencia del láser excimer⁽¹⁸⁸⁾. Permiten una rápida recuperación visual, sus resultados son estables y no comprometen un futuro trasplante. Además mejoran la tolerancia a las LDC⁽¹⁸⁹⁾. Actualmente, se estudia su efecto en la detención de la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, a pesar de sus ventajas no todos los pacientes con queratocono son susceptibles de este tratamiento. Los ICRS están contraindicados en queratoconos muy avanzados (>70 Dp de queratometría máxima), córneas con paquimetrías menores de 300 µm en el trayecto del segmento, córneas con opacidad central, *hydrops*, infección activa y en pacientes con atopia.

La incidencia de complicaciones es baja (3-5%). Las más frecuentes son el desplazamiento del anillo y la extrusión, y éstas parecen ser más frecuentes en los segmentos implantados mediante técnica manual que con láser femtosegundo (Figura 23). Otras complicaciones son la perforación hacia cámara anterior, los infiltrados, neovasos y depósitos en el túnel corneal, así como las infecciones (Figura 24)^(190, 191).

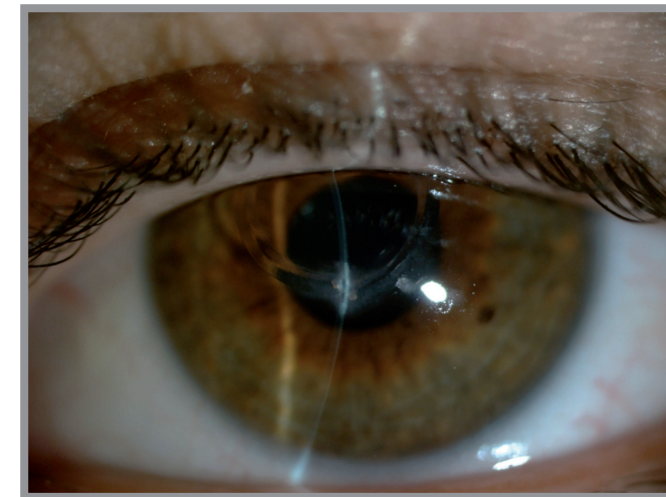


Figura 23. Migración y extrusión de segmento intraestromal.

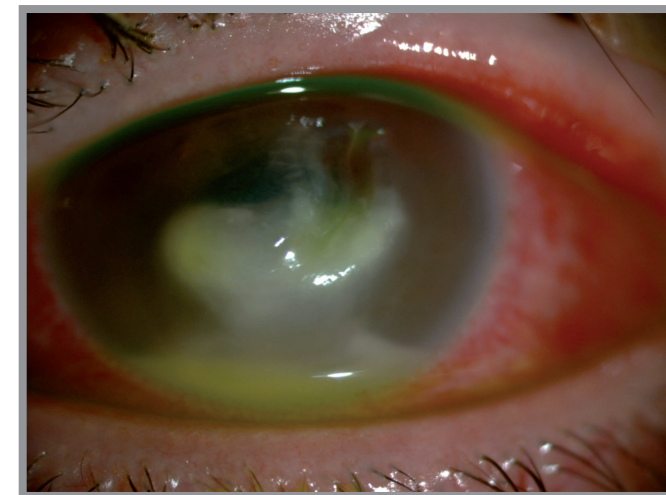


Figura 24. Queratitis infecciosa grave con absceso corneal localizado en la zona del segmento intracorneal implantado y nivel de hipopion.

3.5. LENTES INTRAOCULARES

El uso de lentes intraoculares (LIO) en pacientes con queratocono estable es un avance reciente en la cirugía refractiva, por lo que los artículos publicados hasta la fecha son escasos. Los resultados a largo plazo aún no se conocen. Sin embargo, si se compara el implante de LIO con la queratoplastia penetrante, el uso de LIO es un procedimiento menos invasivo, técnicamente menos exigente, con una recuperación visual más rápida y sin el riesgo de rechazo del injerto como en la queratoplastia.

La mayoría de los artículos señalan que el ojo adecuado para el implante de una LIO en pacientes con queratocono debería tener el centro corneal claro, un astigmatismo medio, una refracción estable y una buena visión corregida con lentes⁽⁴⁾.

El cálculo del poder dióptrico de las LIO en pacientes con queratocono puede llegar a ser complejo, ya que estos pacientes presentan parámetros biométricos atípicos. Para minimizar la posibilidad de error y mejorar la predictibilidad, se deben obtener otras mediciones adicionales a las habituales, tales como la profundidad de cámara anterior, el grosor del cristalino y la distancia blanco-blanco corneal que es preciso conocer para la aplicación de fórmulas de cuarta generación como la fórmula Holladay II.

En los últimos años, se han probado distintos tipos de LIO en el tratamiento del queratocono. Las lentes de cámara anterior de apoyo angular se han usado durante más de dos décadas para la corrección de miopía alta. Sin embargo, su uso no se ha popularizado para el trata-

miento de esta enfermedad. Leccisotti *et al.* publicaron en 2003 un estudio donde emplearon este tipo de LIO en 12 ojos de 8 pacientes con resultados variables ⁽¹⁹²⁾. Las lentes fáquicas de soporte iridiano también se han utilizado en esta dolencia. Budo *et al.* implantaron estas lentes en 6 ojos de pacientes con queratocono intolerantes a LDC con buenos resultados ⁽¹⁹³⁾. La lente fáquica de cámara posterior que más se utiliza en cirugía refractiva es la *Implantable collamer lens* (ICL) (Figura 25). Este tipo de lente también ha sido usada en queratocono. Kamiya *et al.* obtuvieron buenos resultados después de implantar ICL tóricas en pacientes con astigmatismo miópico con queratocono estable ⁽¹⁹⁴⁾.

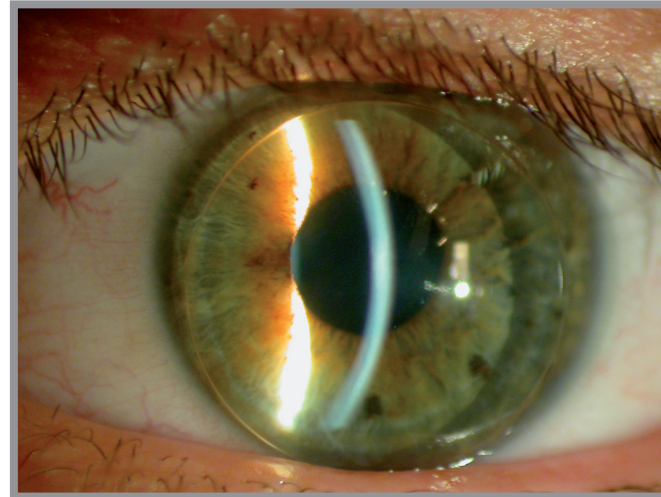


Figura 25.
Lente fáquica de cámara posterior
tipo ICL.

El mayor problema con el uso de LIO fáquicas en pacientes con queratocono, es el desarrollo de catarata en un futuro, por lo que probablemente necesitarán otro procedimiento quirúrgico adicional. Por este motivo, algunos autores proponen la cirugía de cristalino transparente como un tratamiento definitivo en queratoconos estables.

La cirugía de cristalino transparente, consiste en la facoemulsificación del cristalino (sin catarata) y el implante de una LIO en saco capsular. Generalmente, esta técnica se usa para corregir errores esféricos en pacientes presbitas y no en personas jóvenes, porque produce pérdida de la acomodación. Por el momento, la miopía asociada a queratocono no se considera una indicación para esta técnica, por la dificultad en el cálculo de la LIO y la escasa predictibilidad del resultado visual. Existen escasos artículos que hayan utilizado este procedimiento en queratocono. Leccisotti realizó esta cirugía en 34 ojos de 20 pacientes con buenos resultados ⁽¹⁹⁵⁾.

Con frecuencia, las córneas ectásicas presentan conos centrales que provocan miopía alta en uno o ambos ojos, lo que puede conllevar a una situación de anisometropía. Muchos de estos pacientes acaban siendo intolerantes a LDC y tradicionalmente, serían candidatos a una queratoplastia. Los segmentos intraestromales no corrigen grandes defectos esféricos, por lo que la combinación de un segmento intraestromal y el posterior implante de una LIO podría ser una opción de tratamiento para este tipo de pacientes. Este tratamiento secuencial ha sido utilizado por Moshirfar *et al.*, que comparon la cirugía combinada de segmentos y LIO fáquica en un solo acto quirúrgico con la cirugía en dos fases, sin obtener diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ⁽¹⁹⁶⁾.

El uso de LIO especiales en pacientes con queratocono sin progresión, es un tratamiento reciente y aún en estudio. Son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes, una mejor selección de los mismos y un mayor tiempo de seguimiento para confirmar su eficacia y seguridad.

3.6. QUERATOPLASTIA

La queratoplastia o trasplante de córnea es una técnica quirúrgica en la que se sustituye tejido corneal dañado por tejido sano procedente de una donación. El tipo de queratoplastia empleada en el queratocono depende en gran parte de las necesidades individuales del paciente y de la preferencia quirúrgica del cirujano. Mientras que la queratoplastia penetrante ha sido tradicionalmente la técnica más empleada, la cirugía lamelar está convirtiéndose en una técnica cada vez más utilizada.

3.6.1. Queratoplastia penetrante

Hasta hace pocos años, la queratoplastia penetrante (QP) era la única alternativa cuando la progresión del queratocono requería cirugía y no era posible alcanzar una agudeza visual satisfactoria con métodos de corrección óptica. De hecho, el queratocono ha sido la segunda indicación de QP más frecuente después de la descompensación corneal pseudofáquica.

Actualmente, las indicaciones de la QP en pacientes con queratocono han quedado limitadas a aquellos casos con leucomas estromales profundos, antecedentes de *hydrops* corneal, conos muy extensos, o perforaciones corneales durante la realización de un procedimiento lamelar, obligando a reconvertir la técnica a una QP.

La QP consiste en la trepanación completa de la porción central de la córnea del receptor y su sustitución por un injerto corneal transparente procedente de un donante. En general, el botón donante puede ser del mismo tamaño ó 0,25-0,50 mm mayor que el lecho receptor. Injertos de mayor tamaño hacen más fácil que se produzca un cierre estanco de la herida, reduce la incidencia de glaucoma postoperatorio y de sinequias anteriores, y además, proporciona un mayor número de células endoteliales al ojo receptor. Sin embargo, este no es el caso en la QP en queratocono, porque usando un injerto de mayor tamaño puede favorecerse un defecto refractivo miópico postquirúrgico, dado que a menudo se trata de ojos con un eje axial largo. De esta manera, es frecuente que se empleen injertos del mismo tamaño o a lo sumo 0,25 mm superiores al de la ventana receptora ⁽¹⁹⁷⁻¹⁹⁹⁾. La sutura más utilizada para la fijación del injerto es el nylon 10-0, debido a sus excelentes propiedades estructurales (no reabsorbible y monofilamento) y su comportamiento tisular. Se emplea realizándose una sutura continua, mediante puntos sueltos o combinando ambas técnicas. Los puntos sueltos tienen la ventaja de proporcionar un mejor control del astigmatismo postquirúrgico. Mientras que la sutura continua es una técnica más rápida y sencilla.

La principal ventaja de la QP según algunos autores, es que los pacientes alcanzan mejores agudezas visuales que con injertos lamelares, debido a que no existe una interfase y por lo tanto no aparecen los problemas de calidad visual relacionados con ella ⁽²⁰⁰⁾.

Sin embargo, el hecho de que la QP sea una cirugía realizada a cielo abierto aumenta el riesgo de complicaciones intraoperatorias que pueden ser potencialmente graves, como por ejemplo la hemorragia coroidea masiva. En el postoperatorio, pueden aparecer entre otros problemas: defectos epiteliales corneales, fugas de humor acuoso, dehiscencias de la sutura, aumento de la PIO y endoftalmitis ⁽²⁰¹⁾. Pero, las dos complicaciones postquirúrgicas más frecuentes son el astigmatismo postoperatorio y el rechazo del injerto. De los 60.000 trasplantes de córnea que se realizan al año en el mundo (por todo tipo de etiologías), un 30% sufren al menos un episodio de rechazo a lo largo de su existencia. La incidencia general de rechazo del injerto es muy variable, se estima entre 2,30% y un 68% ⁽²⁰²⁾. El rechazo puede ser epitelial, subepitelial, estromal o endotelial, siendo este último el más grave. Los pacientes con queratocono son jóvenes y a menudo requieren cirugía bilateral. Con la QP, están expuestos

a un riesgo de rechazo inmunológico para el resto de sus vidas. Además, los esteroides son necesarios durante largos periodos de tiempo para prevenir y tratar el rechazo, con el consiguiente riesgo de glaucoma secundario y formación de catarata.

3.6.2. Queratoplastia lamelar

En los últimos años, se han desarrollado varias técnicas de queratoplastia lamelar (QL) con el propósito de mantener las ventajas de la QP, pero manteniendo el endotelio corneal, disminuyendo así el riesgo de rechazo endotelial y aumentando la resistencia de la córnea.

La QL consiste en reemplazar mediante un injerto parcial de córnea donante, el espesor de la córnea del paciente que presenta la alteración. En el caso de la queratoplastia lamelar anterior profunda (*Deep anterior lamellar keratoplasty*, DALK) se sustituye todo el epitelio y el estroma dejando la capa más profunda que incluye membrana de Descemet y endotelio (Figura 26). La separación de planos en la córnea receptora se puede realizar mediante una disección roma manual o mediante la disección asistida por aire o viscoelástico, en función de lo que sea más conveniente para cada patología y las preferencias del cirujano. El injerto donante, desprovisto de endotelio y membrana de Descemet es suturado a la córnea por medio de suturas corneales continuas o discontinuas.

La complicación más frecuente que puede ocurrir durante la cirugía es la perforación de la membrana de Descemet durante las maniobras de disección. Otras complicaciones que pueden aparecer son: pseudocámara o doble cámara anterior (por retención de viscoelástico en la interfase o por microperforación y paso de humor acuoso), bloqueo pupilar, atrofia iridiana, síndrome de Urrets-Zavalía, proliferación epitelial en la interfase y formación de catarata. Aunque el riesgo de rechazo endotelial es nulo, sí existe la posibilidad de rechazo epitelial y estromal. También se pueden producir complicaciones relacionadas con las suturas: infecciones, dehiscencias y neovascularización corneal entre otras ⁽²⁰³⁾.

Las ventajas de la técnica DALK con respecto al trasplante completo tradicional (QP) son:

- ☐ No hay una apertura del contenido ocular hacia el exterior puesto que siempre hay tejido del paciente interpuesto entre el interior del ojo y el exterior. De esta forma hay menos riesgo de complicaciones graves y el ojo es más resistente y tiene menos riesgo de ruptura en caso de que suceda un traumatismo involuntario.
- ☐ Precisa de suturas para fijar el injerto por lo que no hay grandes diferencias de astigmatismo inducido con respecto al trasplante completo, si bien las suturas se pueden retirar antes que en el caso del trasplante completo, por lo que la recuperación funcional es más temprana.
- ☐ Menor necesidad de esteroides tópicos en el postoperatorio, con lo que se reducen los riesgos de desarrollo de catarata y glaucoma.
- ☐ Ausencia de riesgo de rechazo endotelial, principal causa de fracaso del trasplante.

El mayor inconveniente que esgrimen los detractores de esta técnica es, como ya se ha comentado anteriormente, la posibilidad de no alcanzar una agudeza visual corregida tan alta como la QP, así como una pérdida de calidad de visión debido al (difusión de luz) producido por las irregularidades entre las superficies de contacto.

Con el fin de facilitar esta técnica, que requiere una curva de aprendizaje prolongada, y de

mejorar la regularidad de la interfase, se he empleado el láser femtosegundo para realizar la disección lamelar. La mayoría de técnicas de DALK manuales introducen aire en cámara anterior, para localizar el nivel adecuado para la disección ⁽²⁰⁴⁾. Esta vía convierte el procedimiento en intraocular, además de someter al ojo a una elevada PIO durante un período de tiempo en ocasiones prolongado, aumentando el riesgo de complicaciones como la midriasis paralítica y el bloqueo angular ⁽²⁰⁵⁾. Otra ventaja de la asistencia con láser es que la superficie de disección y la integridad de la membrana de Descemet son mejores si la disección se realiza con láser femtosegundo.

Si la ablación con láser se realiza guiada por información paquimétrica, la técnica es conocida como PALK (del inglés: *Pachimetry assisted keratoplasty*). Esta técnica permite a los cirujanos planear la profundidad de la ablación en cada zona de la córnea y de esta manera evitar perforaciones durante el procedimiento, obteniendo un espesor uniforme en la córnea receptora. De esta forma se pueden realizar QL en pacientes con irregularidades corneales graves, donde las técnicas clásicas no son la mejor opción ⁽⁴⁾.

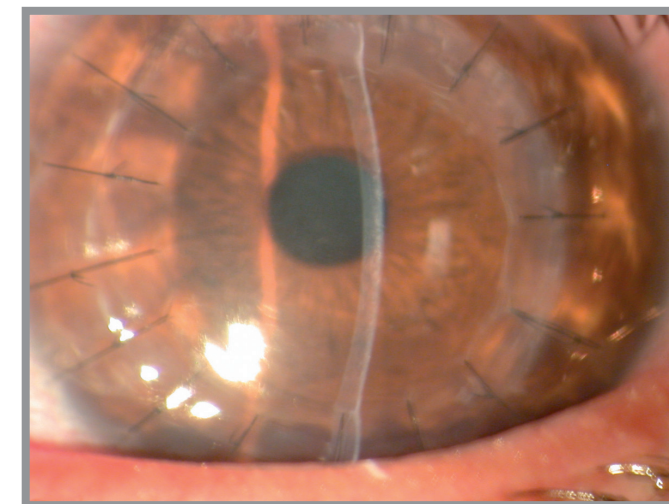


Figura 26.
Postoperatorio precoz de DALK en un caso de queratocono avanzado no susceptible de otros tratamientos conservadores.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

Actualmente, el queratocono sigue siendo la ectasia corneal más frecuente. Tiene una incidencia de 1 por 2.000 habitantes/año y una prevalencia estimada de 54,50 casos por cada 100.000 habitantes ⁽¹²⁾. La edad de inicio suele coincidir con la pubertad, y progresa a lo largo de los 10-20 años posteriores. El adelgazamiento y la protrusión corneal característicos del queratocono, provocan miopía y un astigmatismo irregular difícil de corregir con tratamiento óptico. Esto produce una pérdida de la función visual significativa en una gran mayoría de los pacientes.

Si se tiene en cuenta que un porcentaje importante de estos pacientes empiezan a tener problemas de visión en su etapa escolar y universitaria, y que la enfermedad avanza durante sus primeros años de edad laboral, la repercusión en su futuro profesional puede ser dramática. Por lo tanto, un ámbito muy importante de su vida, su vida laboral, puede verse limitada desde su inicio por las consecuencias de esta enfermedad. Asimismo, otras actividades de su vida diaria también pueden verse afectadas por la alteración en su función visual, como por ejemplo, conducir, leer, ver la televisión, etcétera. Esto conlleva una limitación en su tiempo de ocio y vida familiar.

Por otro lado, las consecuencias económicas de esta patología son muy relevantes, ya que genera una importante carga asistencial. En el último estudio sobre el coste del tratamiento a lo largo de la vida de un paciente con queratocono, realizado en 2011, dicho coste fue de 653 \$ anuales por paciente (480 €) ⁽²⁰⁶⁾. El tiempo de análisis fue de 37 años, durante los cuales, la media del coste total del tratamiento para un paciente con queratocono es 24.168 \$ (17.765€) más que el coste esperado en un paciente con un defecto refractivo miópico. La mitad de esa cantidad, 13.944 \$ (10.250 €), es el coste esperado de someterse a una queratoplastia penetrante y hacer frente a las complicaciones postquirúrgicas.

La existencia aún de áreas sanitarias sin acceso a los nuevos tratamientos corneales, en las que la queratoplastia penetrante es el tratamiento de elección cuando la progresión del queratocono requiere cirugía, hace necesario el estudio de nuevas técnicas que detengan la progresión del queratocono en su estadio inicial, y así evitar el coste económico y las complicaciones derivadas de esta cirugía.

Los pacientes con queratocono requieren a lo largo de su vida de revisiones oftalmológicas y optométricas periódicas. A medida que la enfermedad progresa, estas exploraciones se hacen más dificultosas, debido a la irregularidad corneal. Por ejemplo, la medida de la PIO puede afectarse por los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea o por los procedimientos realizados sobre ella. Por lo que es necesario conocer cómo influyen estos cambios y tratamientos en la medida de la PIO, para poder estimar una PIO lo más aproximada a la real.

La existencia de múltiples alternativas terapéuticas y la escasez de estudios sobre ellas, dificulta una elección según la medicina basada en la evidencia, especialmente de los tratamientos más recientes. Por tanto, se considera importante tratar de comprobar si este tipo de tratamientos quirúrgicos, menos agresivos que las queratoplastias y con mayor potencialidad de conseguir resultados definitivos que los segmentos intracorneales, realmente mejoran la capacidad visual de los pacientes. Es necesario, por tanto, estudios que como éste analicen si las nuevas terapias para el tratamiento del queratocono son realmente efectivas y seguras y cómo pueden afectar a las características biomecánicas de la córnea.

Las hipótesis de la presente tesis son:

1. El *crosslinking* corneal mejora los parámetros de agudeza visual de lejos, con y sin corrección, y mejora o estabiliza los parámetros queratométricos en los pacientes con queratocono progresivo que no toleran la corrección con lentes de contacto y en los que se necesita un tratamiento quirúrgico.
2. El *crosslinking* corneal modifica los parámetros biomecánicos de la córnea y esto afecta de distinta forma a cada tipo de tonómetro en la medida de la PIO en los pacientes sometidos a este procedimiento.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos de esta tesis son:

1. Evaluar los efectos del *crosslinking* corneal sobre la agudeza visual, refracción, queratometría, índices topográficos, paquimetría y parámetros anatómicos de cámara anterior en casos de queratocono progresivo.
2. Evaluar el perfil de seguridad del tratamiento con *crosslinking* corneal.
3. Analizar la concordancia entre las medidas de la presión intraocular tomada con el tonómetro de aplanación, el tonómetro de contorno dinámico y el tonómetro de rebote en pacientes con queratocono antes y después del *crosslinking* corneal.

SUJETO, MATERIAL Y MÉTODOS

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

■ 1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal prospectivo y controlado, con un periodo de inclusión de 12 meses y un seguimiento de 12 meses; cuya finalidad es evaluar la eficacia y seguridad del procedimiento de *crosslinking* corneal en el tratamiento del queratocono.

La muestra incluida está formada por 30 pacientes con queratocono bilateral (60 ojos), que fueron intervenidos de *crosslinking* corneal en uno de sus ojos. Se incluyó en el grupo de tratamiento el ojo que presentaba mayor grado de progresión de la enfermedad al inicio del estudio, y el ojo contralateral fue considerado como grupo control.

■ 2. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los sujetos fueron seleccionados consecutivamente y de forma prospectiva entre los pacientes que acudieron a la consulta de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Hospital Universitario Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, entre enero de 2009 y diciembre de 2011.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y todos los participantes firmaron un consentimiento informado en el que se detallaban los objetivos del trabajo y las pruebas que se incluían en el protocolo de exploración. Del mismo modo, los pacientes eran informados de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento sin necesidad de exponer motivo alguno y sin que ello supusiera un menoscabo en la atención médica.

Criterios de inclusión: cada sujeto debía cumplir unos criterios de inclusión para ser seleccionado:

- ☐ Edad comprendida entre 18 y 45 años.
- ☐ Diagnóstico de queratocono en progresión, detectado en ambos ojos al menos en los seis meses anteriores al inicio del estudio. La progresión se definió como un aumento de ≥ 1 Dp en el cilindro manifiesto, un incremento de $\geq 0,5$ Dp en el equivalente esférico, un incremento de ≥ 1 Dp en la queratometría máxima observado en tres topografías consecutivas y/o una disminución del grosor corneal central $>5\%$ observado en tres topografías consecutivas en los seis meses previos. Para definir el grado de queratocono inicial se utilizó la clasificación de Amsler-Krumeich (Tabla 1).
- ☐ Espesor corneal central de al menos 400 μm en el punto más fino de la córnea.
- ☐ Capacidad para entender los procedimientos relacionados con el estudio y otorgar consentimiento al mismo por escrito.

Criterios de exclusión: A su vez se descartaron los pacientes que presentaran cualquiera de los siguientes criterios:

- ☐ Presencia de cicatrización corneal en la exploración biomicroscópica.
- ☐ Antecedentes de glaucoma, queratitis herpética, ojo seco severo o infección corneal concomitante.

- ☐ Antecedentes de retraso en el crecimiento epitelial corneal.
- ☐ Enfermedades autoinmunes de base.
- ☐ Cirugía ocular previa, incluyendo la implantación de segmentos intracorneales (en el ojo que va a ser intervenido).
- ☐ Embarazo y lactancia durante el período del estudio.
- ☐ Existencia de otras enfermedades sistémicas que contraindiquen la cirugía o la anestesia empleada (tópica).

■ 3. CALENDARIO DE VISITAS

Para el correcto desarrollo del estudio se estableció un riguroso protocolo de anamnesis y exploración clínica. La Tabla 2 incluye el organigrama cronológico de las actividades realizadas durante el periodo de inclusión y seguimiento.

A todos los sujetos se les practicó una exploración oftalmológica preoperatoria completa, que comprendió:

- ☐ Registro de la agudeza visual de lejos con y sin corrección y refracción subjetiva.
- ☐ Biomicroscopía con lámpara de hendidura (LH) del segmento anterior.
- ☐ Estudio de la PIO mediante tres tonómetros distintos (Perkins®, Pascal® e ICare®).
- ☐ Funduscopia bajo midriasis farmacológica y retinografía.
- ☐ Tomografía de coherencia óptica (*Optical coherence tomography*, OCT) del área macular.
- ☐ Biomicroscopía especular.
- ☐ Topografía corneal con Oculus Pentacam®.

A todos los pacientes portadores de lentes de contacto se les indicó su retirada 3 semanas antes de las exploraciones.

Tabla 2. Organigrama cronológico de las actividades realizadas durante el periodo de inclusión y seguimiento.

	Preoperatorio	1 Mes	3 Meses	6 Meses	1 Año
Historia clínica	X				
AVL y refracción	X	X	X	X	X
Sensibilidad al contraste	X	X	X	X	X
Examen con LH	X	X	X	X	X
PIO	X	X	X	X	X
Fondo de ojo	X	X	X	X	X
Retinografía	X	X	X	X	X
OCT macular	X	X	X	X	X
Biomicroscopía especular	X	X	X	X	X
Topografía corneal	X	X	X	X	X

■ 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los pacientes fueron informados de todos los aspectos del estudio, tanto de su naturaleza y como de su propósito. Se respondió a sus preguntas y se les entregó una hoja informativa del protocolo del estudio. La firma del consentimiento informado (Anexo 1) se realizó en el momento en que el paciente aceptó ser incluido en el estudio.

La hoja de información incluía una descripción de la patología del paciente y del proceso de estudio que se iba a realizar. Se explicaba al paciente que no existían problemas descritos en la realización de las pruebas y que llevaríamos un control adicional de su PIO.

Se comunicó a los participantes la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin necesidad de justificación, sin perjuicio de su atención médica posterior.

En el diseño y realización de ambos estudios, se cumplieron todos los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki, en relación a la investigación médica en seres humanos.

■ 5. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

El protocolo de exploración realizado a los sujetos incluidos en el estudio, siguiendo el calendario ya expuesto en la Tabla 2, constaba de:

5.1.HISTORIA CLÍNICA

Se realizó una minuciosa historia clínica en la visita previa a la cirugía:

- ☐ Datos epidemiológicos: edad, género y raza.
- ☐ Fecha del diagnóstico de queratocono, edad al diagnóstico y antecedentes familiares de esta patología.
- ☐ Se interrogó al paciente respecto a sus antecedentes personales oftalmológicos (tratamientos previos, cirugías, traumatismos, uveítis, glaucoma, etcétera) con el fin de descartar la presencia de cualquier criterio de exclusión del estudio. Del mismo modo, se investigó la presencia de patologías sistémicas que pudieran influir en la exploración oftalmológica, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, respiratorias, etcétera, así como tratamientos generales actuales y previos.

5.2.EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

La exploración oftalmológica realizada a los sujetos incluidos comprendía:

5.2.1.Agudeza visual con y sin corrección para visión lejana y refracción subjetiva

La determinación de la agudeza visual de lejos (AVL) en ambos ojos, se realizó con el optotipo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, (ETDRS), con cabina retroiluminada y a una distancia de 4 metros, anotada en escala logarítmica de mínimo ángulo de resolución (MAR, acrónimo del inglés *Minimum Angle of Resolution*) (LogMAR); que expresa la AVL en minutos de arco indicando el tamaño angular del mínimo detalle que el paciente es capaz de resolver en el optotipo.

La máxima agudeza visual se corresponde con el cero y la mínima con la unidad (justo a la inversa que en la escala decimal). Cuando la AVL es mayor que 20/20 el valor del LogMAR es un número negativo.

Este cuadro tiene unas medidas de 64,80 cm de ancho por 62,20 cm de alto. Las letras están plasmadas en un poliestireno blanco de alto impacto antirreflejante para mantener un alto contraste entre el fondo blanco y las letras negras. Este test utiliza cinco letras por línea. El espacio entre letras es similar al ancho de una letra y el espacio entre líneas tiene la altura de las letras de la siguiente línea. Así, la progresión de altura de las letras es geométrica.

La refracción subjetiva se realizó en montura de prueba, con una aproximación inicial mediante autorrefractómetro o a partir de la graduación de las gafas del paciente. El ajuste final del cilindro se realizó mediante la técnica de cilindros cruzados de Jackson.

El examen siempre se efectuó por el mismo examinador, en la misma habitación y en condiciones lumínicas similares.

5.2.2.Examen con lámpara de hendidura

Se utilizó la LH SL-D7® (Topcon, Hasunuma-cho, Japón) (Figura 27). En la exploración preoperatoria se objetivó el estado de ambos ojos, haciendo especial hincapié en la córnea, descartando la existencia de criterios de exclusión definidos para este estudio. En el postoperatorio se determinó el estado de la córnea (reepitelización, *haze corneal*, etcétera) y la existencia de alguna posible complicación postquirúrgica. Se realizaron fotografías a diferentes aumentos en todas las visitas, para poder hacer un control de la aparición de eventuales complicaciones y evolución de las mismas.



Figura 27.
Lámpara de hendidura SL-D7®.

5.2.3.Fondo de ojo

En la visita preoperatoria y en la visita final, se realizó el estudio de fondo de ojo bilateral mediante oftalmoscopia indirecta con lente de +90 Dp (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, Washington. Estados Unidos), previa dilatación de la pupila con colirio de tropicamida, en concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio®, Alcon Cusi, Barcelona, España).

5.2.4.Retinografía

Se realizó una fotografía del polo posterior retiniano, incluyendo nervio óptico y mácula con el retinógrafo CR-DGi Non-Mydriatic Retinal® Camera (Canon U.S.A., Inc. Nueva York, Estados Unidos) (Figura 28). En la visita preoperatoria, la retinografía se realizó bajo dilatación y en el resto de los exámenes sin ella.



Figura 28.
Retinógrafo CR-DGi
Non-Mydriatic Retinal®.

5.2.5.Tomografía de coherencia óptica macular

Se realizó un mapa *Fast Macular Thickness* con un OCT de dominio temporal Stratus® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, California, Estados Unidos) para comprobar que la morfología macular no se modificaba durante el estudio (Figura 29). En la visita preoperatoria, se realizó bajo dilatación y en el resto de los exámenes sin ella (por tanto, en condiciones lumínicas mínimas).



Figura 29.
OCT de dominio
temporal Stratus®.

5.2.6.Biomicroscopía especular

Se empleó el microscopio especular SP-2000P® (Topcon Medical Systems Inc., Japón), acoplado al sistema de análisis de imagen IMAGEnet® para Windows (Figura 30).

El microscopio especular SP-2000P® captura la imagen de las células del endotelio corneal de manera no invasiva, sin contacto con el ojo. Así, no existe riesgo de transmisión de infecciones mientras que, al favorecer la cooperación del paciente, se reduce el tiempo de exploración. El microscopio presenta una luz de fijación al paciente y realiza la captura de manera automática, existiendo también un modo manual para aquellas ocasiones en que la transparencia de la córnea o el estado endotelial no permite la captura automática. La distancia de captura es de 25 mm.

La imagen del endotelio capturada por el microscopio especular tiene un área de 0,20 x 0,50 mm y es enviada al programa IMAGEnet® para Windows, que permite el archivo y análisis de la imagen.

Una vez seleccionada la imagen a analizar, debemos delimitar un área de células sobre la que realizaremos el conteo de células endoteliales. El programa IMAGEnet® dispone de un sistema de conteo celular automático, que reconoce las células como el espacio comprendido entre unas líneas rectas que define como las paredes de las mismas. Ese sistema no es perfecto, y suele sobreestimar el conteo y subestimar el tamaño celular ^(207, 208). Por ello, se corrigió el conteo con las herramientas de modificación de la imagen que incluye el programa de análisis, delimitando correctamente las células. Se obtiene así el parámetro a evaluar, que en este caso es una densidad corneal endotelial central, que se expresa como células/mm² y se calcula mediante el conteo de células en un área de dimensiones conocidas (7 x 4 cm). Sólo se cuentan las células cuyos bordes están completamente incluidos dentro del área tratada.

La captura de imágenes y posterior análisis de la misma fueron realizados en todos los casos por el mismo explorador.



Figura 30.
Microscopio especular
SP-2000P®.

5.2.7.Topografía corneal

Se empleó el topógrafo corneal OCULUS Pentacam® (OCULUS,Wetzlar,Alemania) (Figura 31). La prueba se repitió en caso de no conseguir un índice de calidad del 95%.

De todos los parámetros que explora el Pentacam®, se registraron los siguientes:

- ☐ Queratometría: máxima, mínima, media, astigmatismo queratométrico y eje más curvo.
- ☐ Índices topográficos de queratocono:
 - Índice de variación de superficie (ISV).
 - Índice de asimetría vertical (IVA).
 - Índice de queratocono (KI).
 - Índice central de queratocono (CKI).
 - Índice de asimetría en elevación (IHA).

- Índice de descentramiento por elevación (IHD).
- Radio mínimo (Rmin).
- Clasificación topográfica de queratocono (TKC).

- ☐ Mapa de elevación: puntos más elevados de la cara anterior y posterior de la córnea, medidos en el ápex corneal y en el punto más fino.
- ☐ Volumen y profundidad de cámara anterior, calculando la relación existente entre la cara posterior de la córnea y la superficie anterior del iris.
- ☐ Paquimetría: paquimetría central, paquimetría mínima y paquimetría en el ápex.



Figura 31.
Topógrafo corneal
OCULUS Pentacam®.

5.2.8.Determinación de la PIO

Todas las medidas de la PIO fueron realizadas por el mismo examinador entre las 8:00 y las 9:00 am, con el paciente sentado, después de haberse realizado todas las exploraciones anteriores, para no modificar su resultado. La toma de PIO se realizó mediante tres tonómetros distintos en ambos ojos. El orden de utilización de los tonómetros fue randomizado mediante una lista de randomización generada en www.randomization.com.

Antes de realizar la diferentes medidas, se instiló en ambos ojos una gota de fluoresceína sódica 2,50 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Colircusi Fluotest Colirio®,Alcon Cusi, Barcelona, España).

I. Tonómetro de rebote ICare® (Tiolat Oy, Helsinki, Finlandia) (Figura 32). Para obtener una medida válida, la sonda del tonómetro se coloca a una distancia de 4-8 mm del centro corneal, manteniendo un ángulo de 90° con el eje visual. El valor de PIO obtenido es el resultado de 6 mediciones y está acompañado de una letra P, que indica la desviación estándar. La medida no se considera válida si esta P parpadea o se presenta con línea superior (P⁺). En caso de presiones superiores a 20 mmHg, o si aparece una línea a una altura media (P⁻) que se traduce como una alta desviación estándar), la medida se repetía.



Figura 32.
Tonómetro de rebote ICare®.

2. Tonómetro de aplanación de mano Perkins tipo MK2®, (Clement Clarke International, Essex, Inglaterra) (Figura 33). Se utilizó para el análisis la media de tres medidas consecutivas. Medidas con una diferencia de más de 4 mmHg fueron excluidas.



Figura 33.
Tonómetro de aplanación de mano Perkins tipo MK2®.

3. Tonómetro de contorno dinámico o tonómetro de Pascal® (SMT Swiss Microtechnology AG, Port, Suiza) (Figura 34). Si la solución de fluoresceína y anestésico instilada anteriormente era suficiente para permitir el contacto entre el cono (revestido con una cubierta de plástico desechable) y la córnea, no se repetía su instilación. En caso contrario, se aplicaba otra gota de Colircusi Fluotest Colirio®. La media de dos lecturas con una calidad <3 (escala 1-5, como recomienda el fabricante) fueron anotadas para el análisis. La primera medida realizada con el PDCT fue descartada de acuerdo a la guía técnica.

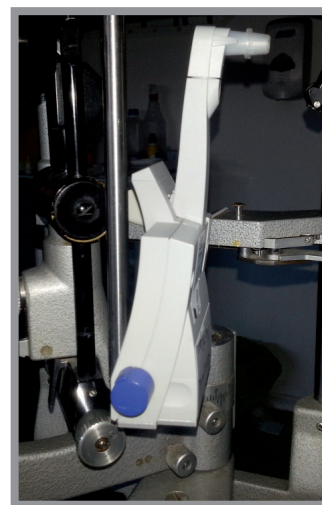


Figura 34.
Tonómetro de Pascal®.

■ 6. CIRUGÍA

Todas las intervenciones se realizaron en el bloque quirúrgico del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid de forma ambulatoria.

6.1. PREPARACIÓN PREQUIRÚRGICA

Se instruyó a los pacientes en el empleo de toallitas de higiene palpebral los 3-5 días antes de la cirugía, no empleándose tratamiento tópico antibiótico profiláctico.

6.2. ANESTESIA TÓPICA, ANTISEPSIA Y PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La cirugía se realizó bajo anestesia tópica (oxibuprocaina 0,40% y tetracaína 0,10%, Colircusi Anestésico Doble Colirio®, Alcon Cusi, Barcelona, España). Su instilación se iniciaba al colocar al paciente en decúbito supino tras haber sido monitorizado sus constantes vitales (pulsioxímetro, tensión arterial y electrocardiograma). Y se repetía su aplicación durante toda la intervención si el paciente notaba cualquier tipo de molestia.

La antisepsia consistió en un lavado de la piel periocular con solución cutánea de povidona yodada al 10% (Betadine®, Meda Pharma, Wangen-bruttisellen, Suiza) durante tres minutos, seguida de la aplicación en los fondos de saco de povidona yodada al 5%, obtenida tras ser diluida povidona yodada al 10% en solución salina balanceada, (BSS Alcon Cusi®, Barcelona, España).

Posteriormente, se colocó un paño quirúrgico oftálmico (Barrier Ophthalmic Set®, Mölnlycke Health Care, Goteborg, Suecia) con Steri Strip® (3M, Madrid, España) para el aislamiento de pestañas y un blefarostato de Castroviejo® (Moria, Antony, Francia).

6.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Desepitelización corneal central de 8 mm de diámetro mediante la aplicación de alcohol etanol al 20%. Para que el alcohol sólo actuase sobre la zona central de la córnea y no en el resto de superficie ocular, se colocó un trépano de vacío Hessburg-Barron® (Bloss Group, Barcelona, España), con la cuchilla totalmente enroscada en el interior para evitar realizar un corte corneal. Cuando el trépano estaba totalmente acoplado sobre la córnea, se depositaba en su interior el alcohol diluido y se dejaba actuar durante un minuto. A continuación, se retiraba el epitelio corneal con un escarificador (Beaver Xstar Crescent Knife®, Becton, Dickinson and Company, Waltham, Estados Unidos).

A continuación, se realizó una sobrecarga corneal mediante la instilación de colirio de riboflavina al 0,10% con dextrano al 20% (Ricrolin®, SOOFT, Florencia, Italia, comercializado por Oftaltech en España), con una frecuencia de una gota cada dos minutos durante un total de 30 minutos sobre la zona desepitelizada (Figuras 35 y 36). Esta solución de riboflavina se administró en una jeringa con una cánula.

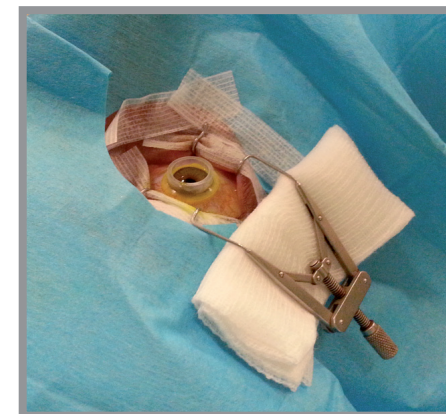


Figura 35. Campo quirúrgico, reservorio de riboflavina.



Figura 36. Colirio de riboflavina al 0,1% con dextrano al 20%.

Durante los siguientes 30 minutos, se aplicó la luz UV (rayos UVA) con una longitud de onda de 370 nm y una potencia de 3 mW/cm² (energía total 5,40 m J/cm²), empleando para ello el dispositivo UV-X® (Peschekemed Meditrade GmGH), previamente calibrado al inicio de la intervención (Figura 37). Al mismo tiempo, se instilaba 1 gota de riboflavina 0,10% con dextrano al 20% cada 5 minutos durante toda la exposición de luz UV.

Para mantener el frío necesario que requiere la riboflavina, se colocó una bolsa de hielo debajo del paño estéril de quirófano, sobre el que se depositó la jeringa de riboflavina.

Al terminar el procedimiento, se colocaba una LDC terapéutica (Balafilcon A®, PureVision, Bausch & Lomb) y una gota de ciclopentolato hidrocloreuro al 1% (Colircusi Ciclopléjico Colirio®, Alcon Cusi, Barcelona, España) y una gota de una combinación de tobramicina y dexametasona tópica (Tobradex Colirio®, Alcon Cusi, Barcelona, España).

El paciente recibía el alta tras 1-2 horas de observación.



Figura 37.
Dispositivo UV-X®.

6.4. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO

El tratamiento tópico postquirúrgico incluía una gota de colirio antibiótico de ofloxacino 0,30% (Exocin Colirio®, Allergan, California, Estados Unidos) cada 6 horas, una gota de ciclopentolato hidrocloreuro al 1% cada 8 horas, y lágrimas artificiales monodosis de hipromelosa (Artific Monodosis®, Farma-Lepori, Barcelona, España) a demanda durante los primeros días hasta la completa re-epitelización de la córnea. Cuando esto sucedía, se retiraba la LDC terapéutica, el ofloxacino y el ciclopentolato y se añadía una gota de fluorometolona 0,10% (FML Colirio®, Allergan, California, Estados Unidos) cada seis horas durante los siguientes 15 días. Posteriormente, se disminuía a una gota semanalmente hasta completar 6 semanas de tratamiento corticoideo tópico.

El tratamiento analgésico oral consistía en paracetamol 1 gramo (Cinfa, Navarra, España) cada 8 horas, con pauta de rescate de metamizol 575 mg (Kern Pharma, Barcelona, España) cada 8 horas alternando cada 4 horas con el fármaco anterior durante los tres primeros días.

6.5. SEGUIMIENTO EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

Al día siguiente a la cirugía, los pacientes eran revisados en la lámpara de hendidura para controlar la re-epitelización de la córnea. Después, eran revisados cada 3 días hasta el completo crecimiento del epitelio y posteriormente según el calendario de visitas expuesto con anterioridad.

■ 7. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

7.1. VARIABLES GENERALES

Variables epidemiológicas: edad (años), género (mujer/hombre), antecedentes familiares de queratocono (sí/no), ojo intervenido (ojo derecho, OD / ojo izquierdo, OI) fecha del diagnóstico y tiempo desde el diagnóstico del queratocono (años).

7.2. VARIABLES OFTALMOLÓGICAS

Las variables oftalmológicas se definen de la siguiente forma:

1. Medida de la agudeza visual de lejos sin corrección óptica y con corrección óptica en escala LogMAR.
2. Análisis refractivo: esfera, cilindro y equivalente esférico (dioptrías); y eje del cilindro (grados).
3. Grado de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich.

4. Variables obtenidas mediante el topógrafo corneal OCULUS Pentacam®:

- ☐ Queratometría: máxima, mínima, media, astigmatismo queratométrico (Dp) y eje más curvo (grados).
- ☐ Índices topográficos de queratocono:

ISV: El índice de variación de superficie muestra la desviación del radio corneal individual respecto al valor medio. Está elevado en todos los tipos de irregularidades de la superficie corneal como cicatrices, astigmatismo, moldeamiento por lentes de contacto, queratocono, etcétera.

IVA: El índice de asimetría vertical muestra el grado de simetría del radio corneal respecto al meridiano horizontal. Está elevado en casos de astigmatismo oblicuo, queratoconos y ectasias periféricas.

KI: El índice de queratocono compara el sector de queratocono con el sector normal. Aumenta con la gravedad del queratocono.

CKI: El índice central de queratocono compara la curvatura corneal central con la periférica. Al igual que el KI aumenta con la gravedad del queratocono central.

IHA: El índice de asimetría en elevación muestra el grado de simetría de los datos de elevación respecto al meridiano horizontal. Es similar al IVA aunque en ocasiones más sensible.

IHD: El índice de descentramiento por elevación está calculado a partir del análisis de Fourier de los datos de elevación y muestra el grado de descentramiento en el plano vertical. Suele ser muy curvo en queratocono.

Rmin: El radio mínimo muestra el menor radio de curvatura en toda el área analizada. Se encuentra elevado en queratocono.

TKC: La clasificación topográfica de queratocono es el grado de queratocono asignado por el dispositivo basado únicamente en la cara anterior de la córnea.

- ☐ Mapa de elevación: puntos más elevados de la cara anterior y posterior de la córnea, medidos en el ápex corneal y en el punto más fino (μm).
- ☐ Paquimetría: paquimetría en el centro pupilar, en el punto más fino de la córnea y en el ápex (μm).
- ☐ Parámetros de cámara anterior: volumen de la cámara anterior (VCA) (mm^3) y profundidad de la cámara anterior (PCA) (mm). Todas ellas son variables cuantitativas.

5. Estudio endotelial:

- ☐ Densidad celular endotelial: número de células por unidad de superficie ($\text{células}/\text{mm}^2$) que constituye un análisis cuantitativo del endotelio corneal que refleja la integridad estructural.

- Coeficiente de variación: medida objetiva del polimegetismo, que expresa las diferencias en el tamaño de las células individuales.
- Coeficiente de hexagonalidad: medida comparativa de la morfología hexagonal con respecto a otras formas de las células endoteliales (%).

6. Tomografía de coherencia óptica (OCT) macular. Determinación del grosor macular central (μm) (variable cuantitativa).

7. Control tensional. Registro de la medida de PIO empleando tres tonómetros (tonómetro de aplanación de Perkins®, tonómetro de contorno dinámico de Pascal® y tonómetro de rebote ICare®) (variables cuantitativas) y su grado de fiabilidad (variable cualitativa).

■ 8. RECOGIDA Y DEPURACIÓN DE DATOS

Los datos de las variables antedichas se recogieron en una hoja de cálculo de Excel; se tabularon disponiendo las variables en columnas y los datos de cada paciente (casos) en filas.

■ 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

■ ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES GENERALES

Las variables generales estudiadas se resumieron, en caso de ser cualitativas a través de su distribución de frecuencias absolutas y relativas, y en caso de ser variables cuantitativas, se resumieron mediante su media, desviación estándar (DE) y su rango.

■ COMPARABILIDAD DE LOS NIVELES BASALES DE LAS VARIABLES OFTALMOLÓGICAS ENTRE EL GRUPO DE OJOS EN TRATAMIENTO Y LOS CONTROLES

Se presentaron las medias y DE de los niveles basales de las variables oftalmológicas para el grupo de tratamiento y los controles. Se estudió la comparabilidad de ambos grupos a nivel basal a través de una t de Student.

Dichos resultados se presentan estratificados por: grado de queratocono, mediana de paquimetría y mediana de edad.

■ EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS

La evolución temporal de las características oftalmológicas en el grupo de tratamiento y en los controles se describió a través de su media y su DE para cada una de las visitas, dicha evolución se estudió mediante un ANOVA de medidas repetidas.

La evolución temporal en el grupo de tratamiento y en los controles también se presenta gráficamente, describiendo los valores medios de cada grupo en cada momento y la significación estadística de la evolución intragrupo, para cada uno de ellos (grupo de tratamiento y controles).

Se describió el cambio medio y el error estándar del mismo (EE_M) de cada variable oftalmológica en cada momento de seguimiento con respecto al basal, tanto en el grupo de tratamiento y en los controles. Se comparó dicho cambio entre los ojos tratados y los controles mediante una t de Student.

Este estudio se realizó de forma global y estratificado por grado de queratocono, por la mediana de paquimetría y por la mediana de edad.

■ EFECTO DEL TRATAMIENTO

Se evaluó el cambio en cada variable oftalmológica a los 12 meses respecto al valor basal en el grupo de tratamiento y en los controles mediante una t de Student apareada (antes-después), describiendo el cambio medio y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) en cada uno de los grupos.

Se describió la frecuencia de mejora o estabilización de cada una de las variables oftalmológicas (diferencia entre los valores a los 12 meses y el momento basal) en cada uno de los grupos de estudio (tratamiento y controles).

Se estudió el efecto del tratamiento sobre los niveles a los 12 meses de cada una de las variables oftalmológicas estudiadas mediante regresiones lineales. Se estudió el efecto crudo (ajustado únicamente por el nivel basal de la variable estudiada) y el efecto ajustado (ajustados además de por el nivel basal por edad y grado de queratocono). Además se estudiaron dichos modelos estratificados por la mediana de paquimetría y por la mediana de edad.

■ ESTUDIO DE CONCORDANCIA DE LA TENSIÓN OCULAR MEDIDA POR PERKINS®, PASCAL® E ICARE®

Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase y sus IC95% para cada una de las visitas y también a nivel global (teniendo en cuenta todas las visitas) para cada uno de las parejas (Perkins®-Icare®, Perkins®-Pascal®, Pascal®-Icare®).

Se calculó la diferencia de tensión media y sus IC95% para cada una de las visitas y también a nivel global (teniendo en cuenta todas las visitas) para cada una de las parejas (Perkins®-Icare®, Perkins®-Pascal®, Pascal®-Icare®) mediante una t de Student apareada.

Se realizaron los gráficos de Bland-Altman para cada una de las parejas (Perkins®-Icare®, Perkins®-Pascal®, Pascal®-Icare®) teniendo en cuenta todas las visitas, se presentan por separado el grupo de tratamiento del grupo control. Así mismo se presenta la pendiente y su IC95% de la recta de regresión calculada para la variable dependiente diferencia apareada y la variable independiente diferencia media.

Para todos los contrastes de hipótesis realizados se consideró un nivel de significación del 5%.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS v15. Parte de los resultados gráficos se realizaron con la herramienta Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

RESULTADOS

■ I. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

I.1.CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Treinta pacientes que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión fueron incluidos en el estudio.Treinta ojos fueron válidos como casos (grupo tratamiento) y los 30 ojos contralaterales cumplieron los criterios como controles (grupo control). Todos los pacientes cumplieron el seguimiento previsto y fueron utilizados para el análisis. La Tabla 3 resumen las características demográficas de los pacientes del estudio.

Género:Veintitrés de los pacientes eran hombres (76,70%) y siete mujeres (23,30%).

Raza:Veintisiete pacientes eran origen español (90%) y tres de origen latinoamericano (10%).

Edad: La edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de 32,50 años (DE 6,50; rango 19-43). La edad media de los pacientes al diagnóstico de la enfermedad era de 25,70 años (DE 5,40; rango 14-37).

Antecedentes familiares de queratocono: Dos de los pacientes presentaban antecedentes familiares (6,70%). Uno de ellos tenía un pariente afecto en primer grado (hermana) y el otro paciente tenía dos familiares afectados en primer grado (padre y hermano).

Enfermedades asociadas: Ninguno de los pacientes del estudio presentó enfermedades asociadas al queratocono ni durante el reclutamiento ni durante el tiempo de seguimiento.

Clasificación Amsler-Krumeich: En cuanto al estadio de queratocono según la clasificación de Amsler-Krumeich, en el grupo tratamiento: 15 ojos presentaban al inicio del estudio un estadio I (50%), 13 presentaban un estadio II (43,30%) y 2 ojos presentaban un estadio III (6,70%). Y en el grupo de controles: 15 ojos presentaban un estadio I (50%), 11 ojos presentaban un estadio II (36,70%) y 4 ojos presentaban un estadio III (13,30%).

En la Tabla 4 se resumen los parámetros basales del estadio de queratocono al estratificar la muestra por grado de queratocono y por la mediana de paquimetría y de edad.

Ninguno de los ojos presentaba cicatrices corneales ni *haze* estromal corneal al inicio del estudio.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes.

	Tratamiento(n=30)	Controles(n=30)
Género		
Varones	23 (76,70%)	23 (76,70%)
Mujeres	7 (23,30%)	7 (23,30%)
Raza		
Caucásica	27 (90%)	27 (90%)
Latinoamericana	3 (10%)	3 (10%)
Edad ± DE (años)	32,50 (DE: 6,50)	32,50 (DE: 6,50)
Edad al diagnóstico ± DE (años)	25,70 (DE: 5,40)	25,70 (DE: 5,40)
Antecedentes familiares	2 (6,70%)	2 (6,70%)
Enfermedades asociadas	0 (0%)	0 (0%)
Estadio Amsler-Krumeich		
Grado I	15 (50%)	15 (50%)
Grado II	13 (43,30%)	11 (36,70%)
Grado III	2 (6,70%)	4 (13,30%)
Grado IV	0 (0%)	0 (0%)
Haze basal	0 (0%)	0 (0%)

Tabla 4. Clasificación Amsler-Krumeich basal, y clasificación Amsler-Krumeich basal estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Amsler-Krumeich basal			1,57 (0,63)	1,63 (0,72)	0,703
Amsler-Krumeich basal	Grado de queratocono	I	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,160
		II-III	2,13 (0,35)	2,29 (0,46)	0,640
	Paquimetría (µm)	<475	1,64 (0,65)	1,84 (0,76)	0,360
		≥475	1,38 (0,52)	1,27 (0,47)	0,658
	Edad (años)	<32	1,36 (0,50)	1,64 (0,63)	0,196
		≥32	1,75 (0,68)	1,63 (0,81)	0,640

I.2.PARÁMETROS BASALES

I.2.1.Agudeza visual basal

La Tabla 5 muestra la comparación por grupos del valor basal de la AVSC y de la AVCC y del valor basal de ambas variables estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Tabla 5.Valores basales de agudeza visual y estos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad (Escala LogMAR).

AGUDEZA VISUAL			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
AVSC basal			0,54 (0,37)	0,47 (0,37)	0,449
AVSC basal	Grado de queratocono	I	0,33 (0,33)	0,31 (0,24)	0,822
		II-III	0,75 (0,29)	0,63 (0,42)	0,361
	Paquimetría (µm)	<475	0,53 (0,39)	0,47 (0,40)	0,643
		≥475	0,57 (0,35)	0,46 (0,34)	0,495
	Edad (años)	<32	0,39 (0,36)	0,46 (0,35)	0,618
		≥32	0,67 (0,34)	0,48 (0,41)	0,151
AVCC basal			0,17 (0,23)	0,14 (0,19)	0,606
AVCC basal	Grado de queratocono	I	0,03 (0,14)	0,01 (0,10)	0,702
		II-III	0,30 (0,23)	0,26 (0,19)	0,611
	Paquimetría (µm)	<475	0,19 (0,24)	0,19 (0,21)	0,999
		≥475	0,11 (0,20)	0,05 (0,14)	0,484
	Edad (años)	<32	0,08 (0,16)	0,13 (0,22)	0,456
		≥32	0,24 (0,26)	0,14 (0,18)	0,200

I.2.2.Refracción subjetiva basal

En la Tabla 6 se resumen los valores basales de la esfera, cilindro, eje del cilindro y equivalente esférico y los valores basales de estas mismas variables estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.Así como la comparación de estos valores entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 6.Valores basales de refracción subjetiva y estos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

REFRACCIÓN SUBJETIVA			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Esfera basal (Dp)			-1,87 (3,34)	-2,29 (3,85)	0,650
Esfera (Dp)	Grado de queratocono	I	-1,10 (1,98)	-0,85 (1,54)	0,703
		II-III	-2,63 (4,24)	-3,73 (4,90)	0,516
	Paquimetría (µm)	<475	-1,70 (3,59)	-2,82 (4,37)	0,377
		≥475	-2,31 (2,71)	-1,39 (2,69)	0,471
	Edad (años)	<32	-2,05 (2,31)	-2,41 (4,31)	0,787
		≥32	-1,7 (4,12)	-2,19 (3,55)	0,724
Cilindro basal (Dp)			-4,1 (2,08)	-3,57 (2,21)	0,348
Cilindro (Dp)	Grado de queratocono	I	-2,82 (1,21)	-2,33 (1,54)	0,348
		II-III	-5,38 (2,00)	-4,82 (2,10)	0,456
	Paquimetría (µm)	<475	-4,00 (2,18)	-3,81 (2,02)	0,782
		≥475	-4,37 (1,90)	-3,16 (2,54)	0,271
	Edad (años)	<32	-3,34 (1,51)	-3,50 (2,25)	0,827
		≥32	-4,77 (2,33)	-3,64 (2,24)	0,174
Eje del cilindro basal (grados)			95,43 (44,53)	92,23 (54,29)	0,804
Eje del cilindro basal (grados)	Grado de queratocono	I	76,20 (35,15)	91,33 (49,01)	0,339
		II-III	114,67 (45,61)	93,13 (60,85)	0,282
	Paquimetría (µm)	<475	101,82 (46,30)	93,68 (48,50)	0,586
		≥475	77,88 (36,12)	89,73 (65,60)	0,651
	Edad (años)	<32	93,93 (42,02)	98,57 (45,00)	0,780
		≥32	96,75 (47,96)	86,69 (62,24)	0,612
EE basal (Dp)			-3,84 (3,36)	-4,08 (4,09)	0,804
EE basal (Dp)	Grado de queratocono	I	-2,37 (2,05)	-2,02 (1,32)	0,590
		II-III	-5,32 (3,81)	-6,14 (4,89)	0,610
	Paquimetría (µm)	<475	-3,60 (3,38)	-4,73 (4,45)	0,363
		≥475	-4,50 (3,42)	-2,96 (3,30)	0,338
	Edad (años)	<32	-3,70 (2,58)	-4,15 (4,49)	0,749
		≥32	-3,96 (4,00)	-4,02 (3,87)	0,965

I.2.3.Queratometría basal

La Tabla 7 muestra los valores basales de queratometría corneal (queratometría máxima, mínima, media, astigmatismo queratométrico y eje más curvo) y dichos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad. También se incluye en esta tabla la comparación por grupos de los valores anteriores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estos parámetros entre ambos grupos.

Tabla 7. Valores basales de queratometría y estos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Queratometría máxima (Dp)			48,21 (3,11)	47,71 (3,62)	0,569
Queratometría máxima (Dp)	Grado de queratocono	I	46,97 (1,43)	45,37 (2,26)	0,270
		II-III	49,45 (3,84)	50,05 (3,22)	0,643
	Paquimetría (µm)	<475	48,35 (3,36)	48,79 (3,56)	0,687
		≥475	47,81 (2,46)	45,84 (3,00)	0,146
	Edad (años)	<32	46,92 (1,85)	48,14 (3,89)	0,302
		≥32	49,33 (3,59)	47,33 (3,46)	0,118
Queratometría mínima (Dp)			44,43 (4,25)	44,91 (3,61)	0,641
Queratometría mínima (Dp)	Grado de queratocono	I	44,07 (3,89)	44,05 (2,83)	0,983
		II-III	44,79 (4,69)	45,77 (4,16)	0,550
	Paquimetría (µm)	<475	45,00 (3,93)	46,04 (3,72)	0,391
		≥475	42,87 (4,98)	42,95 (2,47)	0,964
	Edad (años)	<32	43,51 (4,14)	44,98 (4,16)	0,359
		≥32	45,24 (4,32)	44,85 (3,18)	0,775
Queratometría media (Dp)			46,19 (3,52)	46,23 (3,38)	0,973
Queratometría media (Dp)	Grado de queratocono	I	45,38 (2,44)	44,68 (2,42)	0,436
		II-III	47,01 (4,29)	47,77 (3,57)	0,602
	Paquimetría (µm)	<475	46,59 (3,51)	47,32 (3,36)	0,496
		≥475	45,11 (3,57)	44,32 (2,55)	0,578
	Edad (años)	<32	45,07 (2,74)	46,46 (3,76)	0,275
		≥32	47,18 (3,91)	46,02 (3,13)	0,363
Astigmatismo queratométrico (Dp)			4,04 (2,76)	2,67 (1,81)	0,280
Astigmatismo queratométrico (Dp)	Grado de queratocono	I	3,44 (3,59)	1,71 (1,29)	0,091
		II-III	4,63 (1,46)	3,64 (1,77)	0,105
	Paquimetría (µm)	<475	3,69 (1,69)	2,55 (1,77)	0,140
		≥475	4,97 (4,66)	2,90 (1,94)	0,198
	Edad (años)	<32	3,99 (3,58)	2,54 (2,03)	0,199
		≥32	4,08 (1,91)	2,81 (1,65)	0,051
Eje más curvo (grados)			79,75 (40,07)	96,74 (45,79)	0,132
Eje más curvo (grados)	Grado de queratocono	I	92,81 (45,95)	99,41 (52,04)	0,716
		II-III	66,68 (29,15)	94,07 (40,25)	0,042
	Paquimetría (µm)	<475	82,31 (37,95)	91,93 (47,91)	0,477
		≥475	72,70 (47,49)	105,04 (42,77)	0,139
	Edad (años)	<32	86,80 (46,22)	94,22 (43,15)	0,664
		≥32	73,57 (34,15)	98,94 (49,29)	0,101

I.2.4.Índices topográficos de queratocono basales

En la Tabla 8 se resumen los valores basales de ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD Rmin y TKC y los valores basales de estas variables estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad. Al comparar estos parámetros entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 8. Índices topográficos de queratocono basales y estos índices estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
ISV			89,73 (42,66)	74,33 (38,32)	0,147
ISV	Grado de queratocono	I	79,07 (43,50)	69,20 (36,13)	0,505
		II-III	100,40 (40,41)	79,47 (40,99)	0,170
	Paquimetría (µm)	<475	89,64 (42,17)	83,79 (37,22)	0,643
		≥475	90,00 (46,95)	58,00 (36,07)	0,111
	Edad (años)	<32	81,57 (41,63)	72,57 (37,15)	0,551
		≥32	96,88 (43,59)	75,88 (40,47)	0,168
IVA			1,04 (0,58)	0,79 (0,52)	0,095
IVA	Grado de queratocono	I	0,94 (0,51)	0,87 (0,51)	0,694
		II-III	1,13 (0,64)	0,73 (0,53)	0,070
	Paquimetría (µm)	<475	1,04 (0,60)	0,90 (0,48)	0,439
		≥475	1,03 (0,56)	0,61 (0,54)	0,117
	Edad (años)	<32	0,96 (0,50)	0,76 (0,44)	0,267
		≥32	1,10 (0,65)	0,83 (0,59)	0,221
KI			1,23 (0,13)	1,16 (0,14)	0,063
KI	Grado de queratocono	I	1,19 (0,08)	1,17 (0,10)	0,527
		II-III	1,27 (0,16)	1,15 (0,18)	0,081
	Paquimetría (µm)	<475	1,24 (0,14)	1,21 (0,14)	0,418
		≥475	1,20 (0,10)	1,10 (0,13)	0,059
	Edad (años)	<32	1,20 (0,09)	1,17 (0,12)	0,523
		≥32	1,26 (0,16)	1,16 (0,16)	0,079
CKI			1,02 (0,06)	1,04 (0,05)	0,708
CKI	Grado de queratocono	I	1,01 (0,04)	1,01 (0,03)	1,000
		II-III	1,05 (0,06)	1,06 (0,06)	0,629
	Paquimetría (µm)	<475	1,04 (0,05)	1,05 (0,05)	0,495
		≥475	1,00 (0,06)	1,00 (0,04)	0,742
	Edad (años)	<32	1,01 (0,05)	1,04 (0,06)	0,151
		≥32	1,04 (0,06)	1,03 (0,05)	0,413
IHA			27,61 (21,19)	18,81 (15,23)	0,070
IHA	Grado de queratocono	I	28,57 (22,68)	17,69 (14,64)	0,130
		II-III	26,64 (20,34)	19,93 (16,23)	0,327
	Paquimetría (µm)	<475	26,00 (17,21)	22,38 (14,82)	0,479
		≥475	32,03 (30,67)	12,65 (14,53)	0,131
	Edad (años)	<32	27,06 (18,90)	20,69 (15,92)	0,344
		≥32	28,09 (23,62)	17,17 (14,91)	0,128
IHD			0,09 (0,06)	0,07 (0,06)	0,253
IHD	Grado de queratocono	I	0,08 (0,06)	0,07 (0,05)	0,696
		II-III	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)	0,238
	Paquimetría (µm)	<475	0,09 (0,06)	0,08 (0,05)	0,669
		≥475	0,10 (0,06)	0,06 (0,06)	0,229
	Edad (años)	<32	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)	0,442
		≥32	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)	0,417
Rmin			6,23 (0,54)	6,40 (0,65)	0,286
Rmin	Grado de queratocono	I	6,39 (0,53)	6,62 (0,63)	0,289
		II-III	6,07 (0,53)	6,17 (0,60)	0,625
	Paquimetría (µm)	<475	6,23 (0,58)	6,24 (0,56)	0,968
		≥475	6,24 (0,50)	6,68 (0,71)	0,152
	Edad (años)	<32	6,37 (0,54)	6,41 (0,82)	0,880
		≥32	6,11 (0,55)	6,39 (0,48)	0,136
TKC			2,22 (0,95)	1,73 (1,07)	0,070
TKC	Grado de queratocono	I	1,97 (0,97)	1,70 (1,10)	0,487
		II-III	2,47 (0,90)	1,77 (1,08)	0,064
	Paquimetría (µm)	<475	2,27 (0,87)	2,13 (0,88)	0,609
		≥475	2,06 (1,21)	1,05 (1,06)	0,068
	Edad (años)	<32	2,04 (0,95)	1,82 (1,14)	0,593
		≥32	2,38 (0,96)	1,66 (1,04)	0,051

I.2.5.Parámetros de elevación basales

La Tabla 9 muestra la comparación por grupos de los valores basales de elevación (elevación en el ápex en cara anterior, elevación en el punto más fino en cara anterior, elevación en el ápex en cara posterior y elevación en el punto más fino en cara posterior) y la comparación de los mismos parámetros estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Tabla 9.Valores de elevación basal y estos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Elevación cara anterior ápex (µm)			34,43 (19,87)	28,03 (15,93)	0,174
Elevación cara anterior ápex (µm)	Grado de queratocono	I	30,73 (23,67)	24,47 (14,50)	0,389
		II-III	38,13 (15,11)	31,60 (16,98)	0,275
	Paquimetría (µm)	<475	32,59 (16,26)	27,63 (14,95)	0,319
		≥475	39,50 (28,32)	28,73 (18,25)	0,326
	Edad (años)	<32	30,71 (23,10)	27,29 (15,22)	0,647
		≥32	37,69 (16,63)	28,69 (17,00)	0,141
Elevación cara anterior punto más fino (µm)			26,73 (19,20)	18,97 (13,19)	0,073
Elevación cara anterior punto más fino (µm)	Grado de queratocono	I	26,40 (23,36)	16,87 (10,51)	0,161
		II-III	27,07 (14,76)	21,07 (15,51)	0,287
	Paquimetría (µm)	<475	25,27 (13,26)	20,26 (14,08)	0,248
		≥475	30,75 (31,22)	16,73 (11,81)	0,188
	Edad (años)	<32	25,50 (23,33)	19,21 (14,05)	0,396
		≥32	27,81 (15,45)	18,75 (12,86)	0,081
Elevación cara posterior ápex (µm)			63,90 (34,12)	51,03 (34,18)	0,150
Elevación cara posterior ápex (µm)	Grado de queratocono	I	56,87 (37,42)	44,00 (26,99)	0,289
		II-III	70,93 (30,08)	58,07 (39,82)	0,327
	Paquimetría (µm)	<475	62,41 (30,35)	56,21 (34,43)	0,544
		≥475	68,00 (45,08)	42,09 (33,40)	0,167
	Edad (años)	<32	55,21 (36,92)	52,21 (34,75)	0,827
		≥32	71,50 (30,61)	50,00 (34,78)	0,073
Elevación cara posterior punto más fino (µm)			59,37 (35,67)	47,73 (36,37)	0,216
Elevación cara posterior punto más fino (µm)	Grado de queratocono	I	53,60 (37,93)	39,73 (25,57)	0,250
		II-III	65,13 (33,56)	55,73 (44,15)	0,517
	Paquimetría (µm)	<475	59,86 (30,12)	56,74 (39,11)	0,774
		≥475	58,00 (50,49)	32,18 (25,75)	0,161
	Edad (años)	<32	53,86 (37,07)	45,79 (34,43)	0,556
		≥32	64,19 (34,88)	49,44 (39,03)	0,269

I.2.6.Paquimetría corneal basal

En la Tabla 10 se resumen los valores basales de la paquimetría central, mínima y en el ápex y los valores basales de estas mismas variables estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.Así como la comparación de estos valores entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 10. Parámetros basales de paquimetría corneal y estos parámetros estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PAQUIMETRÍA			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Paquimetría central (µm)			485,23 (40,90)	479,13 (53,31)	0,621
Paquimetría central (µm)	Grado de queratocono	I	491,33 (36,65)	499,13 (43,73)	0,601
		II-III	479,13 (45,19)	459,13 (55,84)	0,290
	Paquimetría (µm)	<475	466,86 (29,27)	447,26 (33,47)	0,052
		≥475	535,75 (19,59)	534,18 (31,04)	0,902
	Edad (años)	<32	487,43 (48,24)	474,64 (63,02)	0,552
		≥32	483,31 (34,77)	483,06 (44,92)	0,986
Paquimetría mínima (µm)			462,63 (38,67)	464,83 (58,24)	0,864
Paquimetría mínima (µm)	Grado de queratocono	I	467,93 (35,69)	486,20 (45,37)	0,231
		II-III	457,33 (42,00)	443,47 (63,15)	0,485
	Paquimetría (µm)	<475	443,82 (22,06)	430,26 (37,10)	0,156
		≥475	514,38 (23,72)	524,55 (34,15)	0,480
	Edad (años)	<32	470,14 (44,52)	465,14 (64,07)	0,812
		≥32	456,06 (32,78)	464,56 (54,77)	0,599
Paquimetría en el ápex (µm)			477,47 (41,49)	474,00 (57,80)	0,791
Paquimetría en el ápex (µm)	Grado de queratocono	I	485,07 (36,51)	495,93 (46,41)	0,482
		II-III	469,87 (45,93)	452,07 (61,12)	0,375
	Paquimetría (µm)	<475	458,32 (28,17)	439,58 (37,44)	0,076
		≥475	530,13 (20,73)	533,45 (32,03)	0,801
	Edad (años)	<32	482,36 (49,56)	470,71 (65,90)	0,602
		≥32	473,19 (34,01)	476,88 (51,74)	0,813

I.2.7.Parámetros de cámara anterior basales

La Tabla 11 muestra la comparación por grupos del valor basal del volumen de cámara anterior y de la profundidad cámara anterior y el valor basal de ambas variables estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Tabla 11. Parámetros basales de cámara anterior y estos parámetros estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

CÁMARA ANTERIOR			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Volumen de CA (mm³)			196,87 (31,28)	199,73 (32,53)	0,729
Volumen de CA (mm³)	Grado de queratocono	I	199,67 (29,88)	194,27 (31,64)	0,635
		II-III	194,07 (33,43)	205,20 (33,57)	0,371
	Paquimetría (µm)	<475	194,86 (31,14)	194,53 (32,45)	0,973
		≥475	202,38 (33,14)	208,73 (32,14)	0,680
	Edad (años)	<32	206,00 (36,20)	209,79 (37,57)	0,788
≥32		188,88 (24,70)	190,94 (25,41)	0,817	
Profundidad de CA (mm)			3,27 (0,28)	3,32 (0,27)	0,515
Profundidad de CA (mm)	Grado de queratocono	I	3,33 (0,30)	3,29 (0,33)	0,710
		II-III	3,22 (0,27)	3,36 (0,19)	0,123
	Paquimetría (µm)	<475	3,26 (0,30)	3,29 (0,25)	0,712
		≥475	3,32 (0,26)	3,38 (0,30)	0,687
	Edad (años)	<32	3,36 (0,23)	3,40 (0,19)	0,595
≥32		3,21 (0,31)	3,26 (0,31)	0,655	

1.2.8.Estudio endotelial basal

La Tabla 12 muestra los valores basales de biomicroscopía especular (densidad celular endotelial, coeficiente de variación endotelial y porcentaje de hexagonalidad endotelial). También se exponen estos valores estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad, y su comparación por grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar dicha comparación.

Tabla 12. Parámetros basales de biomicroscopía especular y estos parámetros estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ESTUDIO ENDOTELIAL			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Densidad celular endotelial (células/mm²)			2451,88 (396,11)	2390,11 (503,11)	0,599
Densidad celular endotelial (células/mm²)	Grado de queratocono	I	2572,53 (293,72)	2417,69 (519,12)	0,323
		II-III	2331,23 (455,58)	2362,54 (503,19)	0,860
	Paquimetría (µm)	<475	2418,32 (439,25)	2435,16 (360,37)	0,895
		≥475	2544,17 (240,71)	2312,31 (699,83)	0,384
	Edad (años)	<32	2610,44 (245,79)	2607,96 (337,37)	0,982
		≥32	2313,14 (454,97)	2199,50 (554,67)	0,531
Coeficiente de variación			37,82 (9,82)	34,73 (8,41)	0,196
Coeficiente de variación	Grado de queratocono	I	36,24 (8,81)	31,35 (8,32)	0,130
		II-III	39,39 (10,81)	38,11 (7,27)	0,705
	Paquimetría (µm)	<475	38,18 (10,35)	35,44 (8,30)	0,361
		≥475	36,81 (8,77)	33,50 (8,85)	0,430
	Edad (años)	<32	35,41 (6,09)	35,14 (5,72)	0,907
		≥32	39,92 (12,01)	34,37 (10,40)	0,172
Porcentaje de hexagonalidad (%)			54,93 (14,87)	55,87 (16,54)	0,819
Porcentaje de hexagonalidad (%)	Grado de queratocono	I	57,07 (15,44)	58,07 (16,88)	0,867
		II-III	52,80 (14,50)	53,67 (16,46)	0,879
	Paquimetría (µm)	<475	53,41 (16,10)	53,89 (15,69)	0,923
		≥475	59,13 (10,68)	59,27 (18,15)	0,984
	Edad (años)	<32	58,21 (13,38)	57,71 (15,16)	0,927
		≥32	52,06 (15,94)	54,25 (17,98)	0,718

1.2.9.Grosor macular basal

En la Tabla 13 se presenta la comparación por grupos del valor basal del grosor macular central y la comparación de este valor estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los casos.

Tabla 13. Grosor macular basal y grosor macular basal estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

GROSOR MACULAR CENTRAL			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
Grosor macular central basal (µm)			261,63 (14,82)	259,43 (13,72)	0,553
Grosor macular central basal (µm)	Grado de queratocono	I	260,87 (18,33)	259,87 (15,30)	0,872
		II-III	262,40 (10,87)	259,00 (12,49)	0,433
	Paquimetría (µm)	<475	259,32 (15,23)	258,00 (13,62)	0,773
		≥475	268,00 (12,29)	261,91 (14,22)	0,344
	Edad (años)	<32	260,36 (15,01)	258,29 (13,49)	0,704
		≥32	262,75 (15,06)	260,44 (14,30)	0,659

En ningún caso se presentó ningún efecto adverso durante el procedimiento ni durante el seguimiento. Ningún paciente requirió tratamiento adicional a excepción de tratamiento lubricante con lágrimas artificiales durante los meses posteriores.

1.3.PRESIÓN INTRAOCULAR BASAL

En la Tabla 14 se resumen los valores basales de la PIO medida con tonómetro de Perkins®, de Pascal® e ICare®, y los valores basales de estas mismas variables estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad. Así como la comparación de estos valores entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 14. Parámetros basales de PIO medida con Perkins®, Pascal® e ICare® y estos parámetros estratificados por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PRESIÓN INTRAOCULAR			Tratamiento(n=30) Media (DE)	Controles(n=30) Media (DE)	p
PIO Perkins® (mmHg)			13,93 (3,00)	14,73 (2,78)	0,289
PIO Perkins® (mmHg)	Grado de queratocono	I	14,00 (2,85)	14,60 (2,44)	0,541
		II-III	13,87 (3,25)	14,87 (3,16)	0,400
	Paquimetría (µm)	<475	13,73 (3,10)	15,00 (3,14)	0,201
		≥475	14,50 (2,83)	14,27 (2,05)	0,841
	Edad (años)	<32	14,07 (3,32)	15,36 (2,84)	0,281
		≥32	13,81 (2,81)	14,19 (2,69)	0,702
PIO Pascal® (mmHg)			13,82 (2,58)	13,48 (2,79)	0,626
PIO Pascal® (mmHg)	Grado de queratocono	I	13,41 (1,96)	13,99 (2,28)	0,462
		II-III	14,23 (3,09)	12,97 (3,22)	0,284
	Paquimetría (µm)	<475	14,08 (2,81)	12,97 (2,82)	0,217
		≥475	11,13 (1,96)	11,64 (3,17)	0,258
	Edad (años)	<32	14,06 (2,75)	14,35 (2,21)	0,765
		≥32	13,61 (2,49)	12,72 (3,08)	0,377
PIO Icare® (mmHg)			11,23 (3,48)	11,73 (3,52)	0,582
PIO Icare® (mmHg)	Grado de queratocono	I	10,93 (2,91)	12,33 (3,20)	0,221
		II-III	11,53 (4,05)	11,13 (3,83)	0,783
	Paquimetría (µm)	<475	11,27 (3,93)	11,79 (3,79)	0,672
		≥475	13,10 (1,74)	14,35 (2,64)	0,693
	Edad (años)	<32	11,79 (3,14)	12,71 (3,67)	0,478
		≥32	10,75 (3,79)	10,88 (3,26)	0,921

2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

2.1. PARÁMETROS DE EFICACIA DEL CROSSLINKING CORNEAL

2.1.1. Grado de queratocono según la clasificación de Amsler-Krumeich

Al comparar el grado de queratocono basal según la clasificación de Amsler-Krumeich con cada una de las visitas entre ambos grupos, fue en el mes 1 y en el mes 3 donde se observaron mayores cambios, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Al mes del tratamiento con CXL, en el grupo de tratamiento se produjo un incremento del estadio de 0,40 (EE_M 0,12) y en el grupo control una disminución de 0,07 (EE_M 0,08) (p=0,003). Esa tendencia ascendente del grupo de tratamiento también se observó en el mes 3, pero en menor grado (p=0,044) (Tabla 15). Al comparar la visita basal con el mes 12, se observó un aumento de 0,10 (IC95% 0,15; -0,35) en el grupo de tratamiento, mientras que el grupo control fue de 0,00 (IC95% 0,14; 0,14), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos. Al analizar la evolución en el tiempo de ambos grupos, se observó un cambio estadísticamente significativo sólo en el grupo de tratamiento (p=0,004) (Figura 38).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una mayor diferencia entre ambos grupos en el mes 1 y 3; sin embargo, sólo alcanzó significación estadística en el mes 1 en el subgrupo con grado de queratocono II-III (p=0,021), en el subgrupo con paquimetría <475 µm (p=0,011) y en el subgrupo con edad ≥32 años (p=0,003). A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los subgrupos. Se observó una evolución en el tiempo estadísticamente significativa en el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono (p=0,025), en el subgrupo de tratamiento con paquimetría <475 µm (p=0,007) y en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años (p=0,030). En ninguno de estos grupos el incremento fue tal que el estadio del queratocono pasó a ser de un grado mayor (Tabla 15).

En la clasificación de Amsler-Krumeich a los 12 meses ajustada por nivel basal, edad y grado de queratocono, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 16).

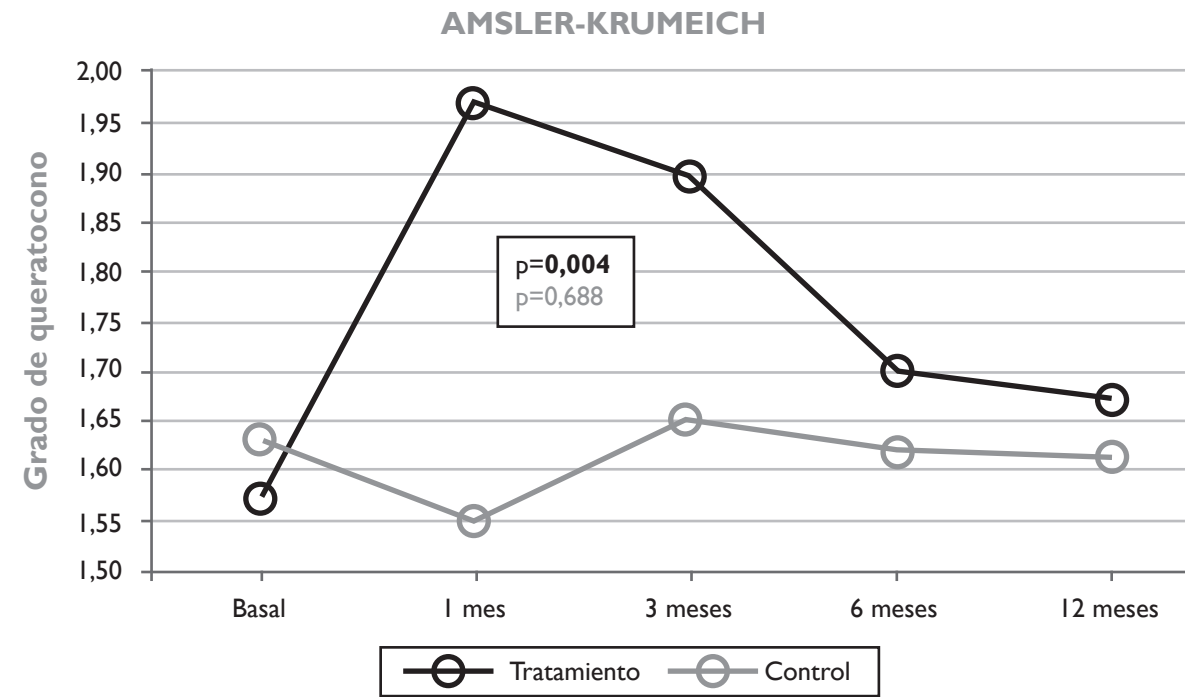


Figura 38. Evolución en el tiempo de la clasificación de Amsler-Krumeich en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 15. Cambio en el tiempo del grado de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich y cambio en el tiempo del grado de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

CLASIFICACIÓN		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Amsler-Krumeich						
Basal		1,57 (0,63)	1,63 (0,72)			
1 mes		1,97 (0,85)	1,55 (0,74)	0,40 (0,12)	-0,07 (0,08)	0,003
3 meses		1,90 (0,84)	1,66 (0,81)	0,33 (0,13)	0,00 (0,07)	0,044
6 meses		1,70 (0,79)	1,62 (0,68)	0,13 (0,12)	0,00 (0,07)	0,359
12 meses		1,67 (0,71)	1,62 (0,73)	0,10 (0,12)	0,00 (0,07)	0,481
p ₁		0,004	0,688			
Amsler-Krumeich estratificada por grado de queratocono						
Grado I	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,47 (0,74)	1,07 (0,26)	0,47 (0,19)	0,07 (0,07)	0,059
	3 meses	1,47 (0,83)	1,07 (0,26)	0,47 (0,22)	0,07 (0,07)	0,087
	6 meses	1,33 (0,72)	1,13 (0,35)	0,33 (0,19)	0,13 (0,09)	0,344
	12 meses	1,33 (0,62)	1,13 (0,35)	0,33 (0,16)	0,13 (0,09)	0,285
	p ₁	0,087	0,255			
Grado II y III	Basal	2,13 (0,35)	2,29 (0,47)			
	1 mes	2,47 (0,64)	2,07 (0,73)	0,33 (0,16)	-0,20 (0,14)	0,021
	3 meses	2,33 (0,62)	2,29 (0,73)	0,20 (0,14)	-0,07 (0,12)	0,279
	6 meses	2,07 (0,70)	2,14 (0,53)	-0,07 (0,15)	-0,14 (0,10)	0,683
	12 meses	2,00 (0,65)	2,14 (0,66)	-0,13 (0,17)	-0,13 (0,09)	0,961
	p ₁	0,025	0,446			
Amsler-Krumeich estratificada por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	1,64 (0,65)	1,84 (0,76)			
	1 mes	2,14 (0,89)	1,78 (0,81)	0,50 (0,16)	-0,05 (0,12)	0,011
	3 meses	1,95 (0,84)	1,89 (0,90)	0,32 (0,15)	0,00 (0,11)	0,177
	6 meses	1,73 (0,83)	1,83 (0,71)	0,09 (0,15)	0,00 (0,11)	0,638
	12 meses	1,77 (0,75)	1,89 (0,76)	0,14 (0,15)	0,05 (0,09)	0,672
	p ₁	0,007	0,863			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	1,38 (0,52)	1,27 (0,47)			
	1 mes	1,50 (0,53)	1,18 (0,40)	0,13 (0,13)	-0,09 (0,09)	0,170
	3 meses	1,75 (0,89)	1,27 (0,47)	0,38 (0,26)	0,00 (0,00)	0,109
	6 meses	1,63 (0,74)	1,27 (0,47)	0,25 (0,25)	0,00 (0,00)	0,252
	12 meses	1,38 (0,51)	1,18 (0,40)	0,00 (0,19)	-0,09 (0,09)	0,642
	p ₁	0,224	0,341			
Amsler-Krumeich estratificada por edad						
Edad <32 años	Basal	1,36 (0,50)	1,64 (0,63)			
	1 mes	1,79 (0,97)	1,79 (0,80)	0,43 (0,20)	0,14 (0,10)	0,214
	3 meses	1,79 (0,89)	1,79 (0,80)	0,43 (0,20)	0,14 (0,10)	0,214
	6 meses	1,57 (0,76)	1,64 (0,50)	0,21 (0,19)	0,00 (0,10)	0,327
	12 meses	1,43 (0,65)	1,64 (0,63)	0,07 (0,16)	0,00 (0,10)	0,717
	p ₁	0,030	0,350			
Edad ≥ 32 años	Basal	1,75 (0,68)	1,63 (0,81)			
	1 mes	2,13 (0,72)	1,33 (0,62)	0,38 (0,15)	-0,25 (0,11)	0,003
	3 meses	2,00 (0,82)	1,53 (0,83)	0,25 (0,17)	-0,13 (0,09)	0,103
	6 meses	1,81 (0,83)	1,60 (0,83)	0,06 (0,17)	0,00 (0,10)	0,756
	12 meses	1,88 (0,72)	1,60 (0,83)	0,13 (0,18)	0,00 (0,09)	0,553
	p ₁	0,215	0,069			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 16. Clasificación Amsler-Krumeich efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificada por paquimetría y edad.

CLASIFICACIÓN AMSLER-KRUMEICH Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	P	B (Ajustado)	IC 95%	p
Amsler-Krumeich			0,08	-0,18; 0,35	0,534	0,08	-0,18; 0,34	0,536
Amsler-Krumeich	Paquimetría (µm)	<475	0,02	-0,33; 0,38	0,895	0,00	-0,36; 0,36	0,988
		≥475	0,13	-0,23; 0,50	0,447	0,19	-0,18; 0,56	0,296
	Edad (años)	<32	-0,01	-0,41; 0,39	0,966	0,01	-0,39; 0,41	0,964
		≥32	0,16	-0,23; 0,55	0,417	0,16	-0,23; 0,56	0,406

2.1.2.Agudeza visual

■ AGUDEZA VISUAL DE LEJOS SIN CORRECCIÓN:

Al comparar la AVSC basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observó una mayor diferencia media estadísticamente significativa en la visita del mes 1, con un empeoramiento de 0,06 (EE_M 0,03) de la AVSC en el grupo de tratamiento y una mejoría de la misma de 0,05 (EE_M 0,04) en el grupo control (p=0,037). A los 12 meses, el cambio en la AVSC comparado con el nivel basal fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento, con un de una mejoría media de 0,10 (IC95% 0,16; 0,04) (p=0,003). Mientras que el cambio medio del grupo control a los 12 meses fue de 0,03 (IC95% 0,13;-0,06) (p=0,477). Estas diferencias medias no fueron estadísticamente significativas al compararlas entre ambos grupos (Tabla 17).

Al analizar la evolución en el tiempo de ambos grupos, se observó un cambio estadísticamente significativo sólo en el grupo de tratamiento (p=0,001) (Figura 39).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una mayor diferencia media entre ambos grupos en el mes 1 con un empeoramiento de la AVSC de 0,07 (EE_M 0,04) en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años (p=0,021). La mayor diferencia registrada de la AVSC, fue en el mes 12 en el subgrupo de edad ≥32 años con una mejoría de 0,13 (EE_M 0,04) en el grupo de tratamiento; sin que se encontraran cambios en el grupo control 0,00 (EE_M 0,04) (p=0,030). El cambio de la AVSC a los 12 meses fue estadísticamente significativo en el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono (IC95% 0,21; 0,01) (p=0,027), con paquimetría <475 µm (IC95% 0,16; 0,03) (p=0,008) y edad ≥32 años (IC95% 0,022; 0,04) (p=0,008) (Tabla 17).

La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento a excepción del subgrupo con paquimetría ≥475 µm y en ningún caso de los subgrupos de control.

En el grupo de tratamiento a los 12 meses, la AVSC permaneció estable o mejoró en el 80% de los ojos, a diferencia del grupo control donde en el 66,70% de los ojos la AVSC mejoró o permaneció estable.

En la AVSC a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 19).

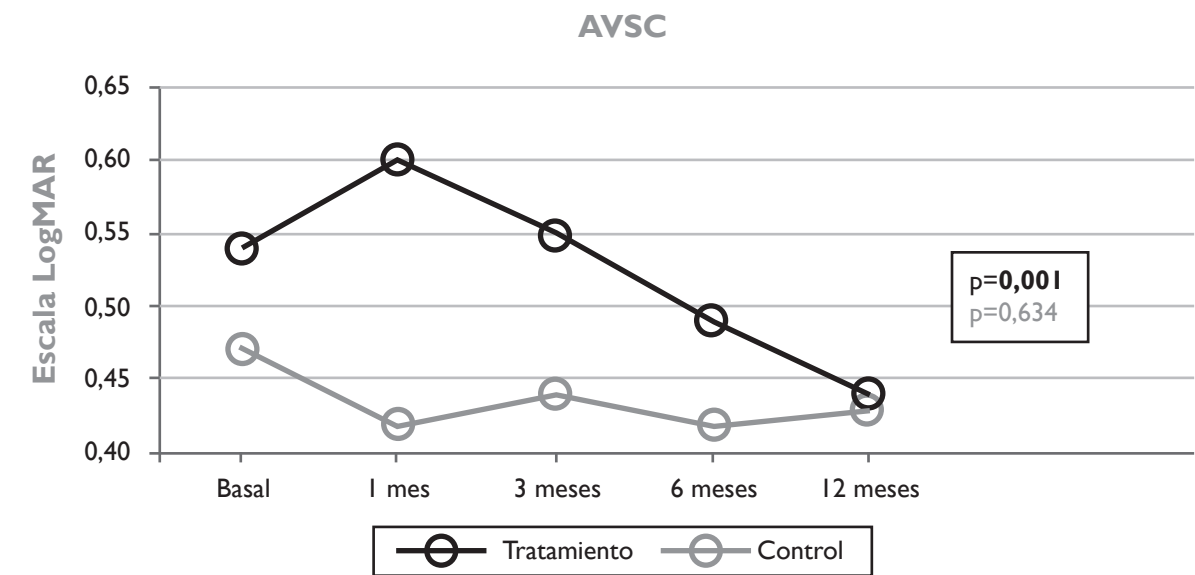


Figura 39. Evolución en el tiempo de la AVSC en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 17. Cambio en el tiempo de la AVSC y cambio en el tiempo de la AVSC estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

AGUDEZA VISUAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
AVSC						
Basal		0,54 (0,37)	0,47 (0,37)			
1 mes		0,60 (0,40)	0,42 (0,37)	0,06 (0,03)	-0,05 (0,04)	0,037
3 meses		0,55 (0,40)	0,44 (0,40)	0,01 (0,03)	-0,02 (0,04)	0,495
6 meses		0,49 (0,37)	0,42 (0,40)	-0,05 (0,03)	-0,05 (0,04)	0,994
12 meses		0,44 (0,37)	0,43 (0,37)	-0,10 (0,03)*	-0,03 (0,05)	0,246
p ₁		0,001	0,634			
AVSC estratificada a por grado de queratocono						
Grado I	Basal	0,33 (0,33)	0,30 (0,24)			
	1 mes	0,36 (0,29)	0,26 (0,18)	0,04 (0,04)	-0,05 (0,05)	0,220
	3 meses	0,32 (0,33)	0,28 (0,21)	-0,01 (0,03)	-0,03 (0,06)	0,757
	6 meses	0,28 (0,31)	0,25 (0,24)	-0,05 (0,03)	-0,06 (0,06)	0,871
	12 meses	0,25 (0,34)	0,28 (0,26)	-0,08 (0,04)	-0,03 (0,08)	0,551
	p ₁	0,020	0,748			
Grado II y III	Basal	0,75 (0,29)	0,63 (0,42)			
	1 mes	0,82 (0,36)	0,57 (0,45)	0,07 (0,06)	-0,06 (0,05)	0,101
	3 meses	0,78 (0,31)	0,61 (0,48)	0,03 (0,05)	-0,02 (0,06)	0,533
	6 meses	0,70 (0,31)	0,59 (0,46)	-0,05 (0,05)	-0,04 (0,05)	0,873
	12 meses	0,64 (0,30)	0,59 (0,42)	-0,11 (0,05) *	-0,04 (0,04)	0,257
	p ₁	0,027	0,805			
AVSC estratificada a por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	0,53 (0,39)	0,47 (0,40)			
	1 mes	0,59 (0,41)	0,41 (0,41)	0,06 (0,04)	-0,06 (0,05)	0,086
	3 meses	0,56 (0,42)	0,47 (0,46)	0,03 (0,03)	0,00 (0,06)	0,692
	6 meses	0,50 (0,40)	0,41 (0,41)	-0,03 (0,03)	-0,06 (0,05)	0,550
	12 meses	0,43 (0,40)	0,42 (0,43)	-0,10 (0,03) *	-0,05 (0,05)	0,437
	p ₁	0,001	0,430			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	0,57 (0,35)	0,46 (0,34)			
	1 mes	0,62 (0,39)	0,42 (0,31)	0,05 (0,07)	-0,04 (0,04)	0,257
	3 meses	0,54 (0,32)	0,39 (0,28)	-0,04 (0,07)	-0,07 (0,04)	0,677
	6 meses	0,47 (0,30)	0,44 (0,39)	-0,10 (0,06)	-0,02 (0,05)	0,331
	12 meses	0,47 (0,31)	0,46 (0,29)	-0,10 (0,07)	0,00 (0,09)	0,450
	p ₁	0,138	0,657			
AVSC estratificada por edad						
Edad <32 años	Basal	0,39 (0,36)	0,46 (0,35)			
	1 mes	0,46 (0,34)	0,35 (0,37)	0,07 (0,04)	-0,11 (0,06)	0,021
	3 meses	0,43 (0,37)	0,35 (0,38)	0,04 (0,04)	-0,11 (0,06)	0,068
	6 meses	0,34 (0,33)	0,35 (0,35)	-0,05 (0,04)	-0,10 (0,06)	0,433
	12 meses	0,34 (0,35)	0,39 (0,37)	-0,06 (0,04)	-0,07 (0,09)	0,870
	p ₁	0,009	0,283			
Edad ≥ 32 años	Basal	0,67 (0,34)	0,48 (0,41)			
	1 mes	0,71 (0,41)	0,47 (0,37)	0,04 (0,05)	0,00 (0,04)	0,517
	3 meses	0,66 (0,39)	0,52 (0,41)	-0,01 (0,04)	0,05 (0,05)	0,360
	6 meses	0,63 (0,36)	0,48 (0,44)	-0,05 (0,04)	0,00 (0,05)	0,462
	12 meses	0,54 (0,37)	0,48 (0,39)	-0,13 (0,04) *	0,00 (0,04)	0,030
	p ₁	0,016	0,790			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).

p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ AGUDEZA VISUAL DE LEJOS CON CORRECCIÓN:

Al comparar la AVCC basal con cada una de las visitas entre ambos grupo, no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa.

A los 12 meses, el cambio en la AVCC comparado con el nivel basal fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento, con un descenso medio de 0,07 (IC95% 0,11; 0,04) (p=0,000). A diferencia del grupo control, donde el descenso medio de la AVCC a los 12 meses fue de 0,03 (IC95% -0,03; 0,09), siendo no estadísticamente significativo (p=0,354). Estas diferencias medias no fueron estadísticamente significativas al compararlas entre ambos grupos (Tabla 18).

Al analizar la evolución en el tiempo de la AVCC en ambos grupos, se observó un cambio estadísticamente significativo sólo en el grupo de tratamiento (p=0,001) (Figura 40).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, la única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue en el mes 1 en el subgrupo con paquimetría ≥475 µm, donde el grupo de tratamiento tuvo un empeoramiento de la AVCC de 0,03 (EE_M 0,04) y el grupo control una mejoría de 0,05 (EE_M 0,02) (p=0,044). La AVCC a los 12 meses, mejoró en todos los subgrupos de tratamiento alcanzando la significación estadística en todos ellos (Tabla 18).

La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento a excepción del subgrupo con grado de queratocono I y el subgrupo con edad ≥32 años y en ningún caso de los subgrupos de control.

En el grupo de tratamiento a los 12 meses, la AVCC permaneció estable o mejoró en el 86,70% de los ojos, a diferencia del grupo control donde en el 70% de los ojos la AVCC permaneció estable o mejoró.

En la AVCC a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 19).

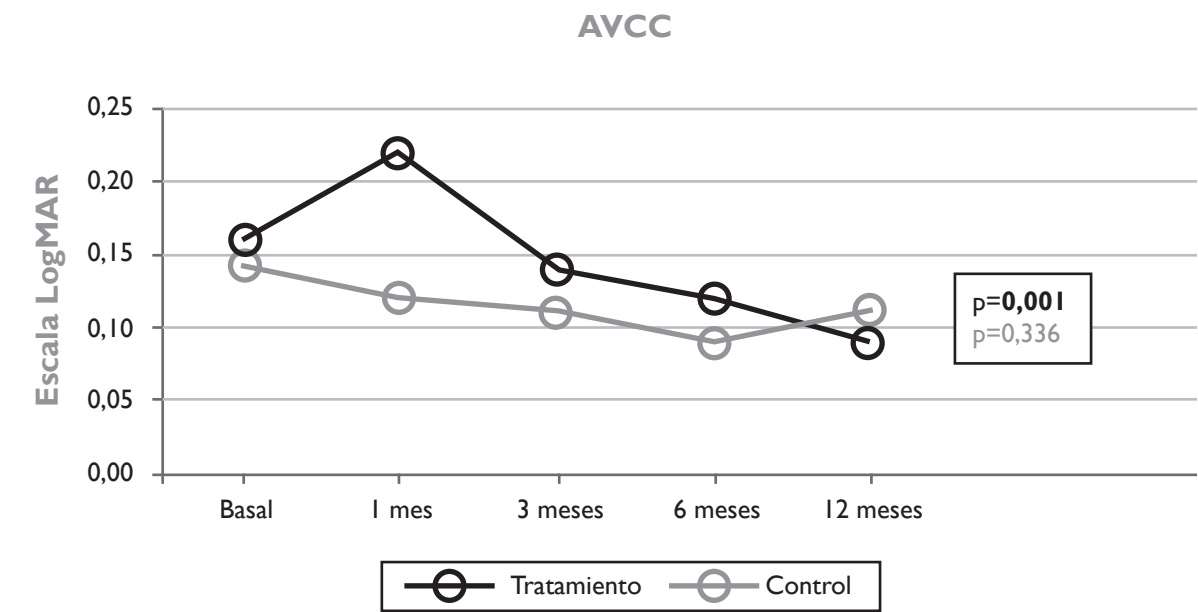


Figura 40. Evolución en el tiempo de la AVCC en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 18. Cambio en el tiempo de la AVCC y cambio en el tiempo de la AVCC estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

AGUDEZA VISUAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita0 Media (EE _M)	p ²
AVCC						
Basal		0,16 (0,23)	0,14 (0,19)			
1 mes		0,22 (0,26)	0,12 (0,22)	0,05 (0,03)	--0,02 (0,02)	0,051
3 meses		0,14 (0,21)	0,11 (0,24)	-0,02 (0,02)	-0,03 (0,02)	0,824
6 meses		0,12 (0,20)	0,09 (0,24)	-0,05 (0,02)	-0,05 (0,03)	0,992
12 meses		0,09 (0,20)	0,11 (0,26)	-0,07 (0,02) *	-0,03 (0,03)	0,219
p ¹		0,001	0,336			
AVCC estratificada a por grado de queratocono						
Grado I	Basal	0,03 (0,14)	0,12 (0,10)			
	1 mes	0,08 (0,22)	-0,01 (0,10)	0,04 (0,05)	-0,03 (0,02)	0,218
	3 meses	0,02 (0,15)	-0,00 (0,16)	-0,01 (0,02)	-0,02 (0,03)	0,813
	6 meses	-0,01 (0,11)	-0,05 (0,13)	-0,04 (0,02)	-0,06 (0,04)	0,666
	12 meses	-0,02 (0,12)	0,01 (0,18)	-0,05 (0,01) *	0,00 (0,04)	0,235
p ¹		0,155	0,382			
Grado II y III	Basal	0,30 (0,23)	0,26 (0,19)			
	1 mes	0,36 (0,23)	0,25 (0,24)	0,06 (0,03)	-0,01 (0,04)	0,135
	3 meses	0,26 (0,19)	0,22 (0,26)	-0,04 (0,03)	-0,04 (0,04)	0,931
	6 meses	0,24 (0,20)	0,22 (0,25)	-0,05 (0,03)	-0,03 (0,03)	0,630
	12 meses	0,20 (0,20)	0,20 (0,30)	-0,09 (0,03) *	-0,05 (0,05)	0,512
p ¹		0,000	0,400			
AVCC estratificada a por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	0,19 (0,24)	0,19 (0,21)			
	1 mes	0,25 (0,29)	0,19 (0,23)	0,06 (0,04)	0,00 (0,03)	0,240
	3 meses	0,16 (0,21)	0,16 (0,26)	-0,03 (0,02)	-0,02 (0,04)	0,935
	6 meses	0,14 (0,21)	0,16 (0,25)	-0,04 (0,02)	-0,03 (0,03)	0,717
	12 meses	0,10 (0,21)	0,16 (0,30)	-0,08 (0,02) *	-0,03 (0,05)	0,281
p ¹		0,007	0,680			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	0,11 (0,20)	0,05 (0,14)			
	1 mes	0,14 (0,15)	0,00 (0,12)	0,03 (0,04)	-0,05 (0,02)	0,044
	3 meses	0,08 (0,19)	0,00 (0,15)	-0,02 (0,03)	-0,05 (0,02)	0,480
	6 meses	0,04 (0,16)	-0,03 (0,18)	-0,07 (0,03)	-0,08 (0,05)	0,765
	12 meses	0,06 (0,18)	0,02 (0,14)	-0,05 (0,02) *	-0,03 (0,03)	0,632
p ¹		0,009	0,238			
AVCC estratificada por edad						
Edad <32 años	Basal	0,08 (0,16)	0,13 (0,22)			
	1 mes	0,12 (0,16)	0,12 (0,26)	0,04 (0,03)	-0,01 (0,03)	0,222
	3 meses	0,05 (0,18)	0,11 (0,31)	-0,02 (0,03)	-0,02 (0,04)	0,977
	6 meses	0,02 (0,13)	0,09 (0,30)	-0,06 (0,02)	-0,05 (0,04)	0,827
	12 meses	-0,01 (0,10)	0,12 (0,34)	-0,09 (0,03) *	0,00 (0,05)	0,154
p ¹		0,001	0,621			
Edad ≥ 32 años	Basal	0,24 (0,26)	0,14 (0,18)			
	1 mes	0,30 (0,31)	0,11 (0,18)	0,06 (0,05)	-0,03 (0,03)	0,134
	3 meses	0,22 (0,20)	0,10 (0,17)	-0,03 (0,02)	-0,04 (0,03)	0,714
	6 meses	0,20 (0,22)	0,09 (0,19)	-0,04 (0,03)	-0,05 (0,04)	0,858
	12 meses	0,18 (0,23)	0,09 (0,17)	-0,06 (0,02) *	-0,05 (0,04)	0,809
p ¹		0,066	0,483			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Tabla 19. Agudeza visual efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificada por paquimetría y edad.

AGUDEZA VISUAL Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
AVCS			-0,52	-0,16 ; 0,53	0,327	-0,04	-0,14; 0,06	0,465
AVCS	Paquimetría (µm)	<475	-0,04	-0,16; 0,08	0,477	-0,01	-0,13; 0,10	0,815
		≥475	-0,05	-0,27; 0,18	0,662	0,00	-0,25; 0,26	0,969
	Edad (años)	<32	0,00	-0,19; 0,19	0,997	0,03	-0,16; 0,23	0,716
		≥32	-0,12	-0,24; 0,01	0,062	-0,11	-0,23; 0,01	0,072
AVCC			-0,41	-0,11 ; 0,03	0,250	-0,04	-0,11; 0,03	0,249
AVCS	Paquimetría (µm)	<475	-0,05	-0,16; 0,05	0,283	-0,06	-0,16; 0,05	0,262
		≥475	-0,01	-0,08; 0,06	0,809	-0,00	-0,08; 0,08	0,999
	Edad (años)	<32	-0,08	-0,19; 0,04	0,186	-0,073	-0,19; 0,05	0,224
		≥32	0,01	-0,07; 0,10	0,738	0,01	-0,08; 0,10	0,780

2.1.3.Refracción subjetiva

■ DEFECTO ESFÉRICO:

Al comparar el defecto esférico basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El cambio de la esfera a los 12 meses respecto el valor basal no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos, al igual que la evolución a lo largo del seguimiento (Tabla 20 y Figura 41).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 1 en el subgrupo con edad ≥32 años, donde la esfera aumentó 0,97 Dp (EEm 0,53) en el grupo de tratamiento y el grupo control disminuyó 0,34 Dp (EEm 0,28) (p=0,35). Esta diferencia se mantuvo durante el mes 3 (p=0,023). A los 12 meses, la esfera en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años tuvo un descenso estadísticamente significativo de 1,16 Dp (IC95% -0,37; -1,95) respecto el valor basal (p=0,007). Al igual que en el subgrupo de tratamiento con paquimetría ≥475 µm, donde el descenso a los 12 meses fue de 0,84 Dp (IC95% -0,14; -1,55) (p=0,026).

La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en la mitad de los subgrupos de tratamiento, siendo no estadísticamente significativa en los subgrupos con grado de queratocono I y II-III y el subgrupo con paquimetría <475 µm y en todos los subgrupos del grupo control.

En el grupo de tratamiento a los 12 meses, el defecto esférico disminuyó o no progresó respecto al valor basal en el 70% de los ojos, mientras que en el grupo control en un 43,30% de los ojos la esfera permaneció estable o disminuyó.

En la esfera a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 24).

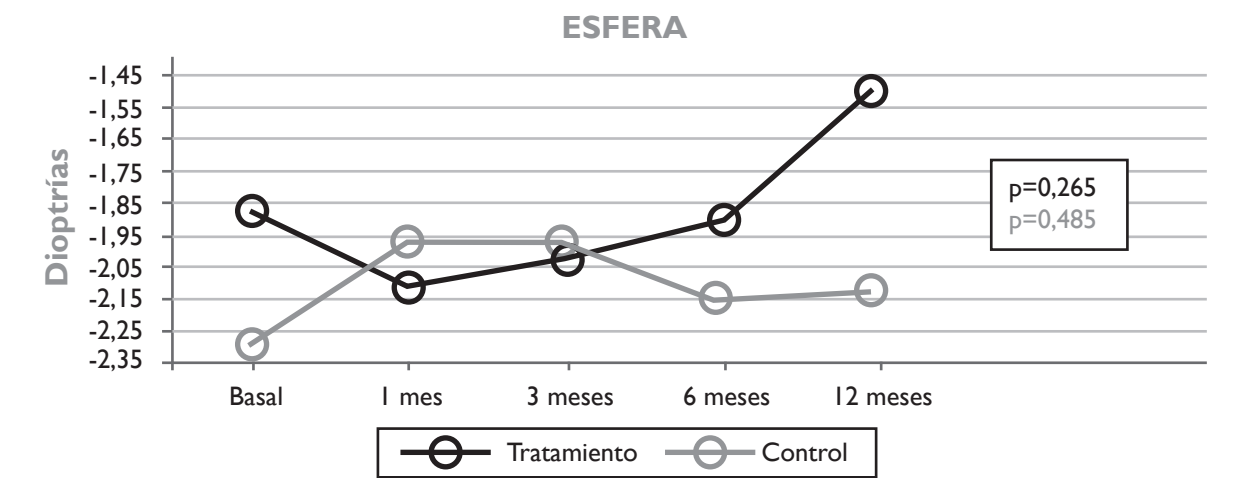


Figura 41. Evolución en el tiempo de la variable esfera en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 20. Cambio en el tiempo de la esfera y cambio en el tiempo de la esfera estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

REFRACCIÓN SUBJETIVA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EEm)	Controles Visita i-visita 0 Media (EEm)	p ²
Esfera (Dp)						
Basal		-1,87 (3,34)	-2,29 (3,86)			
1 mes		-2,11 (4,07)	-1,97 (3,26)	-0,24 (0,35)	0,33 (0,23)	0,184
3 meses		-2,02 (3,42)	-1,96 (3,37)	-0,15 (0,29)	0,33 (0,29)	0,239
6 meses		-1,91 (3,55)	-2,15 (3,39)	-0,04 (0,36)	0,14 (0,38)	0,728
12 meses		-1,49 (3,36)	-2,13 (3,53)	0,38 (0,28)	0,16 (0,30)	0,598
p ¹		0,265	0,485			
Esfera estratificada por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	-1,10 (1,99)	-0,85 (1,54)			
	1 mes	-1,23 (2,24)	-0,70 (2,03)	-0,13 (0,25)	0,15 (0,30)	0,473
	3 meses	-1,13 (1,87)	-0,72 (2,21)	-0,03 (0,32)	0,13 (0,44)	0,761
	6 meses	-0,62 (2,09)	-0,98 (2,13)	0,48 (0,40)	-0,13 (0,46)	0,324
	12 meses	-0,40 (2,10)	-0,83 (2,20)	0,70 (0,37)	-0,13 (0,46)	0,250
p ¹		0,062	0,695			
Grado II y III	Basal	-2,63 (4,24)	-3,73 (4,89)			
	1 mes	-2,98 (5,26)	-3,23 (3,81)	-0,35 (0,67)	0,50 (0,36)	0,273
	3 meses	-2,90 (4,37)	-3,20 (3,93)	-0,27 (0,48)	0,53 (0,39)	0,206
	6 meses	-3,20 (4,26)	-3,32 (4,05)	-0,57 (0,59)	0,42 (0,61)	0,255
	12 meses	-2,58 (4,05)	-3,43 (4,17)	0,05 (0,41)	0,30 (0,41)	0,670
p ¹		0,703	0,492			
Esfera estratificada por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	-1,70 (3,59)	-2,82 (4,37)			
	1 mes	-2,25 (4,54)	-2,38 (3,41)	-0,55 (0,45)	0,43 (0,31)	0,092
	3 meses	-2,10 (3,70)	-2,45 (3,55)	-0,40 (0,36)	0,37 (0,42)	0,170
	6 meses	-2,12 (3,92)	-2,70 (3,52)	-0,42 (0,46)	0,12 (0,57)	0,463
	12 meses	-1,50 (3,61)	-2,74 (3,74)	0,20 (0,36)	0,08 (0,42)	0,821
p ¹		0,224	0,523			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	-2,31 (2,71)	-1,39 (2,69)			
	1 mes	-1,72 (2,59)	-1,25 (3,02)	0,59 (0,34)	0,14 (0,32)	0,354
	3 meses	-1,78 (2,73)	-1,11 (3,01)	0,53 (0,31)	0,27 (0,35)	0,607
	6 meses	-1,31 (2,34)	-1,20 (3,10)	1,00 (0,34)	0,18 (0,33)	0,108
	12 meses	-1,47 (2,75)	-1,09 (3,00)	0,84 (0,30) *	0,30 (0,38)	0,306
p ¹		0,010	0,609			
Esfera estratificada por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	-2,05 (2,31)	-2,41 (4,31)			
	1 mes	-1,46 (2,51)	-2,11 (3,37)	0,59 (0,36)	0,30 (0,39)	0,596
	3 meses	-1,30 (1,99)	-2,02 (3,14)	0,75 (0,32)	0,39 (0,47)	0,539
	6 meses	-0,91 (2,49)	1,96 (2,84)	1,14 (0,35)	0,45 (0,65)	0,352
	12 meses	-0,89 (2,73)	-2,32 (3,27)	1,16 (0,36) *	0,09 (0,47)	0,085
p ¹		0,020	0,515			
Edad ≥ 32 años	Basal	-1,7 (4,12)	-2,19 (3,55)			
	1 mes	-2,67 (5,09)	-1,84 (3,27)	-0,97 (0,53)	0,34 (0,28)	0,035
	3 meses	-2,64 (4,29)	-1,91 (3,67)	-0,94 (0,36)	0,28 (0,37)	0,023
	6 meses	-2,78 (4,15)	-2,31 (3,91)	-1,08 (0,48)	-0,13 (0,44)	0,155
	12 meses	-2,02 (3,83)	-1,97 (3,84)	-0,31 (0,33)	0,22 (0,39)	0,311
p ¹		0,042	0,450			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).

p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ CILINDRO:

Al comparar el cilindro basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El cambio del cilindro a los 12 meses no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos. Los cambios registrados en ambos grupos no tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Tabla 21 y Figura 42).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, en el subgrupo con edad <32 años se halló una diferencia mayor entre los dos grupos en las visitas del mes 1 y mes 3, donde se produjo un aumento del cilindro de 0,79 Dp (EE_M 0,38) y de 0,73 (EE_M 0,50) respectivamente en el grupo de tratamiento y un descenso de 0,30 Dp (EE_M 0,35) y 0,48 Dp (EE_M 0,27) respectivamente en el grupo control (p=0,046 y p=0,043). El cambio a los 12 meses respecto a al nivel basal, no fue estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos de ambos grupos. La evolución en el tiempo no fue estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos a excepción del subgrupo control con paquimetría <475 µm (p=0,022).

En el grupo de tratamiento a los 12 meses, el cilindro permaneció estable o mejoró en el 56,70% de los ojos, a diferencia del grupo control donde en el 73,30% de los el cilindro mejoró o permaneció estable.

En el cilindro a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 24).

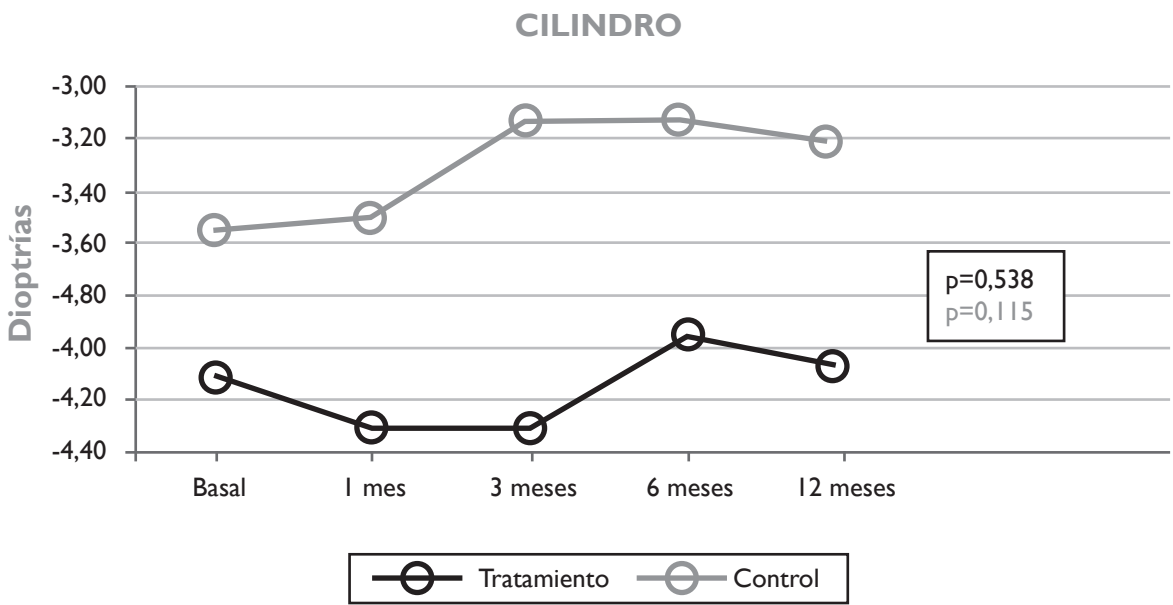


Figura 42. Evolución en el tiempo del cilindro en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 21. Cambio en el tiempo del cilindro y cambio en el tiempo del cilindro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

REFRACCIÓN SUBJETIVA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Cilindro (Dp)						
Basal		-4,10 (2,08)	-3,57 (2,21)			
1 mes		-4,31 (2,21)	-3,51 (2,13)	-0,22 (0,28)	0,06 (0,23)	0,448
3 meses		-4,30 (2,43)	-3,14 (2,09)	-0,20 (0,28)	0,43 (0,21)	0,073
6 meses		-3,96 (2,03)	-3,12 (2,17)	0,13 (0,24)	0,46 (0,22)	0,326
12 meses		-4,07 (2,05)	-3,22 (2,18)	0,03 (0,27)	0,35 (0,26)	0,384
p ₁		0,538	0,115			
Cilindro estratificado por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	-2,82 (1,21)	-2,33 (1,53)			
	1 mes	-3,23 (1,64)	-2,28 (1,35)	-0,42 (0,32)	0,05 (0,31)	0,303
	3 meses	-3,03 (2,28)	-2,10 (1,37)	-0,22 (0,45)	0,23 (0,36)	0,446
	6 meses	-3,13 (2,07)	-1,98 (1,36)	-0,32 (0,35)	0,35 (0,38)	0,208
	12 meses	-3,32 (2,15)	-2,15 (1,57)	-0,50 (0,37)	0,18 (0,41)	0,227
p ₁		0,569	0,641			
Grado II y III	Basal	-5,38 (2,00)	-4,82 (2,10)			
	1 mes	-5,40 (2,03)	-4,75 (2,08)	-0,02 (0,46)	0,07 (0,35)	0,886
	3 meses	-5,57 (1,90)	-4,18 (2,21)	-0,18 (0,34)	0,63 (0,20)	0,046
	6 meses	-4,80 (1,66)	-4,25 (2,26)	0,58 (0,30)	0,57 (0,24)	0,966
	12 meses	-4,83 (1,68)	-4,30 (2,22)	0,55 (0,35)	0,52 (0,31)	0,944
p ₁		0,110	0,156			
Cilindro estratificado por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	-4,00 (2,18)	-3,81 (2,02)			
	1 mes	-4,20 (2,26)	-3,67 (2,11)	-0,20 (0,38)	0,14 (0,33)	0,494
	3 meses	-4,24 (2,58)	-3,01 (2,04)	-0,24 (0,37)	0,80 (0,27)	0,035
	6 meses	-3,90 (2,22)	-3,05 (2,12)	0,10 (0,31)	0,76 (0,27)	0,124
	12 meses	-3,93 (2,10)	-3,05 (2,01)	0,07 (0,36)	0,76 (0,32)	0,162
p ₁		0,708	0,022			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	-4,37 (1,90)	-3,16 (2,54)			
	1 mes	-4,62 (1,77)	-3,25 (2,24)	-0,25 (0,17)	-0,09 (0,28)	0,669
	3 meses	-4,47 (2,11)	-3,36 (2,28)	-0,09 (0,21)	-0,20 (0,20)	0,714
	6 meses	-4,16 (1,49)	-3,23 (2,35)	0,22 (0,31)	-0,07 (0,34)	0,560
	12 meses	-4,47 (1,98)	-3,52 (2,54)	-0,09 (0,24)	-0,36 (0,34)	0,556
p ₁		0,534	0,595			
Cilindro estratificado por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	-3,34 (1,51)	-3,50 (2,25)			
	1 mes	-4,12 (1,92)	-3,20 (2,43)	-0,79 (0,38)	0,30 (0,35)	0,046
	3 meses	-4,07 (2,32)	-3,02 (2,24)	-0,73 (0,50)	0,48 (0,27)	0,043
	6 meses	-3,75 (1,86)	-3,21 (2,20)	-0,41 (0,35)	0,29 (0,20)	0,100
	12 meses	-3,68 (1,93)	-3,14 (2,19)	-0,34 (0,46)	0,36 (0,38)	>0,999
p ₁		0,302	0,477			
Edad ≥ 32 años	Basal	-4,77 (2,33)	-3,64 (2,24)			
	1 mes	-4,48 (2,33)	-3,80 (1,86)	0,28 (0,37)	-0,16 (0,30)	0,361
	3 meses	-4,50 (2,58)	-3,25 (2,03)	0,27 (0,24)	0,39 (0,31)	0,754
	6 meses	-4,16 (2,21)	-3,03 (2,21)	0,61 (0,29)	0,61 (0,38)	0,255
	12 meses	-4,42 (2,15)	-3,30 (2,25)	0,34 (0,29)	0,34 (0,36)	>0,999
p ₁		0,405	0,163			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ EJE DEL CILINDRO:

Al comparar el eje del cilindro basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El cambio a los 12 meses respecto al nivel basal del eje del cilindro no fue estadísticamente significativo en ninguno de los grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 22 y Figura 43).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se hallaron cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el valor basal y el valor a los 12 meses, ni en la evolución en el tiempo de ninguno de los subgrupos.

En el grupo de tratamiento a los 12 meses, el eje del cilindro permaneció estable o disminuyó en el 63,30% de los ojos, a diferencia del grupo control donde en el 50% de los ojos el eje del cilindro disminuyó o permaneció estable.

En el eje del cilindro a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 24).

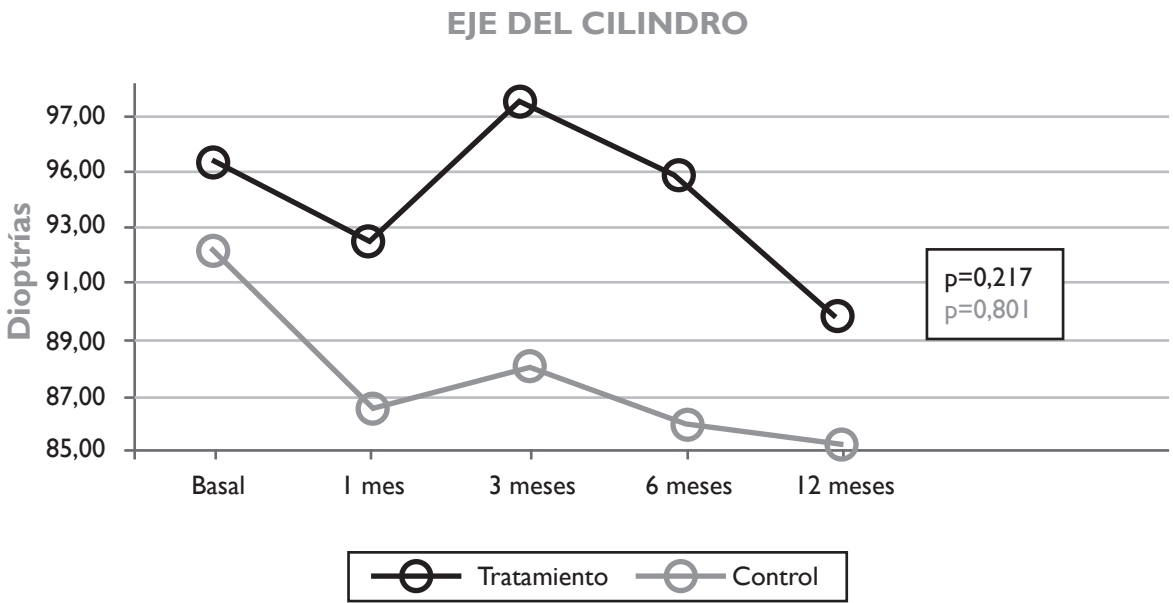


Figura 43. Evolución en el tiempo del eje del cilindro en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 22. Cambio en el tiempo del eje del cilindro y cambio en el tiempo del eje del cilindro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

REFRACCIÓN SUBJETIVA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ²
Eje del cilindro (grados)						
Basal		95,43 (44,53)	-92,23 (54,29)			
1 mes		92,37 (6,16)	86,67 (51,06)	-3,07 (4,06)	-5,57 (7,12)	0,761
3 meses		97,50 (49,23)	88,00 (50,28)	2,07 (4,29)	-4,23 (9,14)	0,535
6 meses		94,90 (46,88)	86,17 (50,65)	-0,53 (3,81)	-6,07 (7,96)	0,533
12 meses		89,80 (45,36)	85,33 (50,19)	-5,63 (4,28)	-6,90 (9,25)	0,902
p ¹		0,217	0,801			
Eje del cilindro estratificado por grado de queratocono (grados)						
Grado I	Basal	76,20 (35,15)	91,33 (49,01)			
	1 mes	70,40 (39,71)	87,00 (48,21)	-5,80 (7,92)	-4,33 (8,66)	0,901
	3 meses	77,00 (46,28)	98,33 (41,86)	0,80 (8,48)	7,00 (11,03)	0,659
	6 meses	74,47 (41,92)	93,33 (46,93)	-1,73 (7,42)	2,00 (8,32)	0,740
	12 meses	69,80 (41,97)	96,33 (48,31)	-6,40 (7,30)	5,00 (8,88)	0,330
p ¹		0,579	0,549			
Grado II y III	Basal	114,67 (45,61)	93,13 (60,85)			
	1 mes	114,33 (42,46)	86,33 (55,47)	-0,33 (2,15)	-6,80 (11,61)	0,588
	3 meses	118,00 (44,47)	77,67 (57,07)	3,33 (1,99)	-15,47 (14,38)	0,206
	6 meses	115,33 (43,61)	79,00 (54,78)	0,67 (2,23)	-14,13 (13,57)	0,291
	12 meses	109,80 (40,54)	74,33 (51,23)	-4,87 (4,73)	-18,80 (15,99)	0,410
p ¹		0,163	0,459			
Eje del cilindro estratificado por paquimetría (grados)						
Paquimetría <475 µm	Basal	101,82 (46,30)	93,68 (48,50)			
	1 mes	96,18 (48,72)	89,47 (45,91)	-5,64 (5,41)	-4,21 (10,05)	0,897
	3 meses	102,73 (52,30)	86,58 (49,81)	0,91 (5,74)	-7,11 (12,47)	0,545
	6 meses	99,41 (49,68)	87,89 (47,97)	-2,41 (5,08)	-5,79 (11,85)	0,785
	12 meses	92,14 (47,80)	85,53 (45,21)	-9,68 (5,53)	-8,16 (13,81)	0,915
p ¹		0,156	0,865			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	77,88 (36,12)	89,73 (65,60)			
	1 mes	81,88 (39,18)	81,82 (61,04)	4,00 (2,26)	-7,91 (9,29)	0,300
	3 meses	83,13 (38,91)	90,45 (53,45)	5,25 (3,36)	0,73 (13,19)	0,779
	6 meses	82,50 (38,27)	83,18 (57,28)	4,63 (2,80)	-6,55 (8,03)	0,269
	12 meses	83,38 (40,05)	85,00 (60,21)	5,50 (2,76)	-4,73 (9,10)	0,366
p ¹		0,168	0,628			
Eje del cilindro estratificado por edad (grados)						
Edad <32 años	Basal	93,93 (42,02)	98,57 (45,00)			
	1 mes	88,21 (43,75)	108,21 (40,60)	-5,71 (7,82)	9,64 (5,53)	0,121
	3 meses	88,21 (47,13)	108,21 (42,50)	-5,71 (7,50)	9,64 (5,33)	0,107
	6 meses	86,21 (44,43)	107,86 (42,37)	-7,71 (7,39)	9,29 (5,21)	0,071
	12 meses	86,93 (44,68)	98,57 (47,37)	-7,00 (7,65)	0,00 (14,55)	0,674
p ¹		0,418	0,458			
Edad ≥ 32 años	Basal	96,75 (47,96)	86,69 (62,24)			
	1 mes	96,00 (49,30)	67,81 (52,91)	-0,75 (3,55)	-18,88 (11,63)	0,147
	3 meses	105,63 (51,08)	70,31 (51,07)	8,88 (4,16)	-16,38 (16,14)	0,140
	6 meses	102,50 (49,06)	67,19 (50,79)	5,75 (2,38)	-19,50 (13,54)	0,076
	12 meses	92,31 (47,26)	73,75 (51,17)	-4,44 (4,67)	-12,94 (12,02)	0,515
p ¹		0,080	0,320			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ EQUIVALENTE ESFÉRICO:

Al comparar el EE basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observó una diferencia mayor en la visita del mes 1. En el grupo de tratamiento el EE empeoró 0,40 Dp (EE_M 0,30) y en el grupo control mejoró 0,40 Dp (EE_M 0,23) (p=0,038). En la visita del mes 3 también se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p=0,030) (Tabla 23). El cambio encontrado a los 12 meses no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos, al igual que la evolución a lo largo de las visitas (Figura 44).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en el mes 1 y mes 3 en el subgrupo con paquimetría <475 µm y edad ≥32 años. A los 12 meses, el EE en el subgrupo de tratamiento con paquimetría ≥475 µm disminuyó 0,80 Dp (IC95% -0,21; -1,38) siendo este cambio estadísticamente significativo (p=0,015); al igual que en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años, donde el descenso del EE fue de de 1,05 Dp (IC95% -0,09; -2,00) (p=0,034). A su vez, en estos subgrupos de tratamiento la evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa (p=0,013 y p=0,009 respectivamente) (Tabla 23).

El EE disminuyó o permaneció estable a los 12 meses en el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde en el 56,70% de los ojos el EE disminuyó o permaneció estable.

En el EE a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 24).

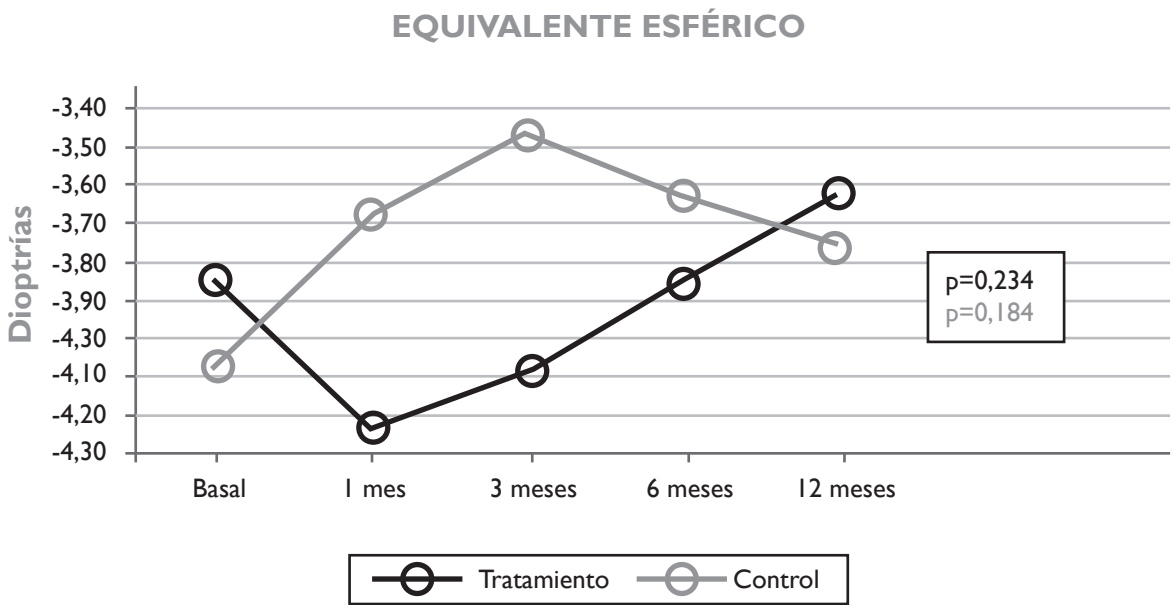


Figura 44. Evolución en el tiempo del equivalente esférico en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 23 Cambio en el tiempo del EE y cambio en el tiempo del EE estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

REFRACCIÓN SUBJETIVA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
EE (Dp)						
Basal		-3,84 (3,36)	-4,08 (4,09)			
1 mes		-4,24 (3,71)	-3,68 (3,58)	-0,40 (0,30)	0,40 (0,23)	0,038
3 meses		-4,08 (3,54)	-3,46 (3,52)	-0,24 (0,27)	0,63 (0,28)	0,030
6 meses		-3,85 (3,45)	-3,63 (3,44)	-0,01 (0,37)	0,45 (0,38)	0,383
12 meses		-3,62 (3,37)	-3,74 (3,65)	0,22 (0,31)	0,34 (0,31)	0,793
p ₁		0,234	0,184			
EE estratificado por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	-2,37 (2,05)	-2,02 (1,32)			
	1 mes	-2,87 (2,38)	-1,80 (1,77)	-0,51 (0,34)	0,23 (0,33)	0,134
	3 meses	-2,47 (2,13)	-1,68 (1,85)	-0,11 (0,37)	0,35 (0,39)	0,409
	6 meses	-2,20 (2,12)	-1,97 (1,73)	0,17 (0,40)	0,06 (0,40)	0,844
	12 meses	-1,93 (2,29)	-1,91 (1,88)	0,44 (0,42)	0,12 (0,45)	0,606
	p ₁	0,097	0,682			
Grado II y III	Basal	-5,32 (3,81)	-6,14 (4,89)			
	1 mes	-5,60 (4,34)	-5,56 (3,99)	-0,28 (0,50)	0,58 (0,34)	0,159
	3 meses	-5,68 (3,99)	-5,23 (3,95)	-0,37 (0,40)	0,91 (0,40)	0,032
	6 meses	-5,50 (3,78)	-5,29 (3,96)	-0,18 (0,63)	0,85 (0,64)	0,256
	12 meses	-5,31 (3,48)	-5,58 (4,10)	0,01 (0,48)	0,56 (0,42)	0,393
	p ₁	0,908	0,194			
EE estratificado por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	-3,60 (3,38)	-4,73 (4,45)			
	1 mes	-4,31 (3,90)	-4,17 (3,74)	-0,71 (0,37)	0,56 (0,34)	0,016
	3 meses	-4,10 (3,62)	-3,85 (3,65)	-0,50 (0,34)	0,88 (0,40)	0,012
	6 meses	-4,02 (3,72)	-4,22 (3,61)	-0,41 (0,45)	0,51 (0,58)	0,206
	12 meses	-3,59 (3,38)	-4,26 (3,84)	0,01 (0,41)	0,47 (0,43)	0,453
	p ₁	0,199	0,235			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	-4,50 (3,42)	-2,96 (3,30)			
	1 mes	-4,03 (3,34)	-2,83 (3,28)	0,47 (0,33)	0,14 (0,25)	0,428
	3 meses	-4,02 (3,55)	-2,78 (3,36)	0,48 (0,27)	0,19 (0,30)	0,493
	6 meses	-3,39 (2,72)	-2,61 (3,02)	1,11 (0,42)	0,35 (0,30)	0,147
	12 meses	-3,70 (3,56)	-2,85 (3,27)	0,80 (0,25)*	0,11 (0,38)	0,189
	p ₁	0,013	0,608			
EE estratificado por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	-3,70 (2,58)	-4,15 (4,49)			
	1 mes	-3,61 (2,96)	-3,63 (3,66)	0,10 (0,45)	0,52 (0,44)	0,510
	3 meses	-3,31 (2,49)	-3,47 (3,30)	0,39 (0,42)	0,67 (0,53)	0,679
	6 meses	-2,60 (2,13)	3,57 (2,96)	1,10 (0,41)	0,58 (0,68)	0,522
	12 meses	-2,66 (2,75)	-3,89 (3,45)	1,05 (0,44)*	0,26 (0,54)	0,267
	p ₁	0,009	0,385			
Edad ≥ 32 años	Basal	-3,96 (4,00)	-4,02 (3,87)			
	1 mes	-4,79 (4,27)	-3,72 (3,63)	-0,83 (0,37)	0,30 (0,22)	0,014
	3 meses	-4,75 (4,22)	-3,44 (3,82)	-0,79 (0,30)	0,59 (0,27)	0,002
	6 meses	-4,94 (4,05)	-3,68 (3,91)	-0,97 (0,47)	0,34 (0,40)	0,041
	12 meses	-4,46 (3,71)	-3,62 (3,93)	-0,50 (0,37)	0,41 (0,35)	0,083
	p ₁	0,102	0,403			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Tabla 24. Refracción subjetiva efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y edad.

Refracción subjetiva Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Esfera (Dp)			-0,28	-0,51; 1,06	0,482	0,27	-0,49; 1,03	0,474
Esfera (Dp)	Paquimetría (µm)	<475	0,32	-0,74; 1,38	0,549	0,43	-0,58; 1,44	0,393
		≥475	0,54	-0,61; 1,69	0,335	0,70	-0,58; 1,98	0,262
	Edad (años)	<32	1,15	0,06; 2,25	0,040	0,96	-0,13; 2,05	0,081
		≥32	-0,49	-1,55; 0,56	0,344	-0,51	-1,59; 0,58	0,346
Cilindro (Dp)			-0,45	-1,15; 0,26	0,208	-0,44	-1,16; 0,27	0,220
Cilindro (Dp)	Paquimetría (µm)	<475	-0,75	-1,67; 0,17	0,106	-0,86	-1,80; 0,08	0,072
		≥475	0,18	-0,82; 1,18	0,713	0,27	-0,94; 1,47	0,642
	Edad (años)	<32	-0,65	-1,85; 0,54	0,269	-0,62	-1,90; 0,67	0,332
		≥32	-0,22	-1,15; 0,71	0,628	-0,22	-1,16; 0,72	0,633
Eje del cilindro (grados)			2,39	-16,07; 20,86	0,796	2,09	-16,60; 20,78	0,823
Eje del cilindro (grados)	Paquimetría (µm)	<475	2,29	-23,03; 27,62	0,856	3,50	-23,24; 30,24	0,792
		≥475	8,61	-14,33; 31,55	0,438	11,50	-19,26; 30,06	0,646
	Edad (años)	<32	-9,04	-40,09; 22,01	0,554	-9,19	-42,81; 24,43	0,577
		≥32	11,74	-11,71; 35,20	0,314	12,34	-11,66; 36,35	0,301
EE (Dp)			-0,07	-0,90; 0,75	0,853	-0,09	-0,89; 0,71	0,822
EE (Dp)	Paquimetría (µm)	<475	-0,23	-1,38; 0,91	0,679	-0,15	-1,24; 0,94	0,782
		≥475	0,62	-0,50; 1,74	0,253	0,86	-0,39; 2,11	0,161
	Edad (años)	<32	0,90	-0,34; 2,15	0,147	0,66	-0,61; 0,93	0,296
		≥32	-0,90	-1,92; 0,12	0,080	-0,90	-1,95; 0,14	0,088

2.1.4.Queratometría

■ QUERATOMETRÍA MÁXIMA:

Al comparar la queratometría máxima (Kmax) basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 6. En el grupo de tratamiento la Kmax descendió 0,47 Dp (EE_m 0,18) y en el grupo control ascendió 0,13 Dp (EE_m 0,23) (p=0,042) (Tabla 25). El cambio a los 12 meses de la queratometría máxima respecto a su valor basal no fue estadísticamente significativo en ninguno de los grupos. La evolución en el tiempo de la Kmax en el grupo de tratamiento tuvo una significación estadística de p=0,007. Los cambios registrados en el grupo control no tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Figura 45).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se hallaron también diferencias estadísticamente significativas en el mes 6 en los subgrupos con grado I de queratocono, paquimetría ≥475 µm y con edad ≥32 años (p=0,037, p=0,001 y p=0,024 respectivamente) (Tabla 25). A los 12 meses, la Kmax en el grupo de tratamiento con paquimetría ≥475 µm disminuyó 0,44 Dp (IC95% 0,87; 0,01) (p=0,047). La evolución en el tiempo no fue estadísticamente significativa en ningún subgrupo de ambos grupos a excepción de el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono y con paquimetría <475 µm (p=0,000 y p=0,013 respectivamente).

En el 66,70% de los ojos del grupo de tratamiento, la Kmax disminuyó o permaneció estable a los 12 meses, a diferencia del grupo control donde en el 43,30% de los ojos la Kmax disminuyó o permaneció estable.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control de la Kmax a los 12 meses fue de -0,62 Dp (IC 95% -1,13; -0,11) una vez ajustada por queratometría máxima basal, edad y grado de queratocono para el grupo de paquimetría ≥475µm (Tabla 30).

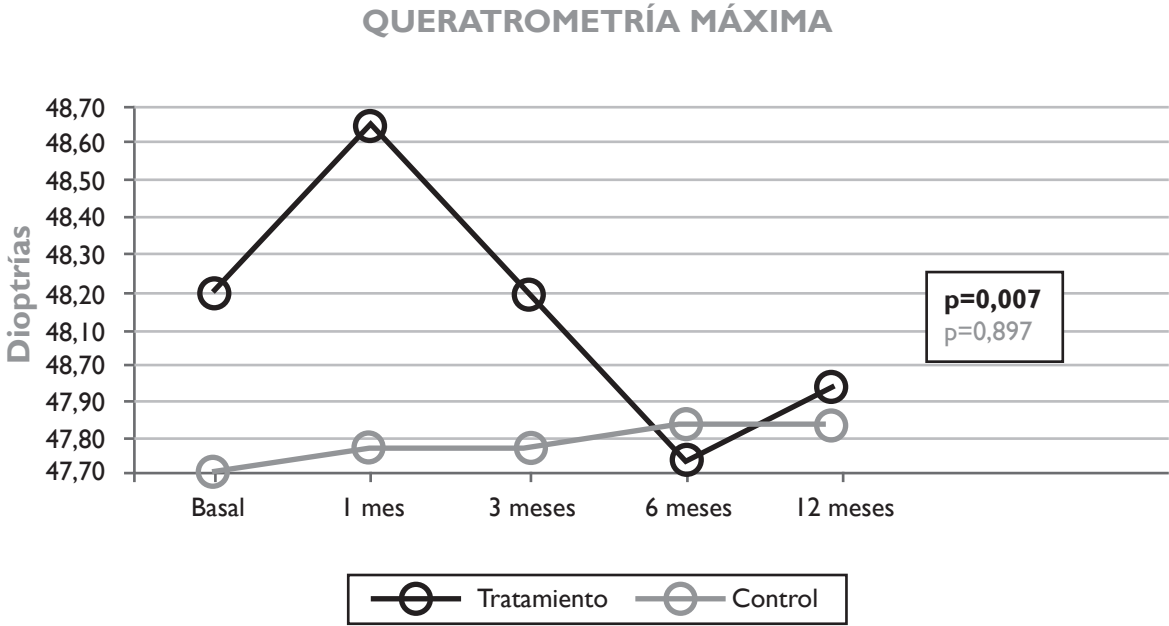


Figura 45. Evolución en el tiempo de la Kmax en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 25 Cambio en el tiempo de la Kmax y cambio en el tiempo de la Kmax estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p _i
Kmax (Dp)						
Basal		-48,21 (3,11)	47,71 (3,62)			
1 mes		48,67 (3,35)	47,76 (3,68)	0,46 (0,23)	0,05 (0,21)	0,192
3 meses		48,21 (3,26)	47,78 (3,47)	0,00 (0,16)	0,07 (0,18)	0,772
6 meses		47,74 (3,38)	47,84 (3,55)	-0,47 (0,18)	0,13 (0,23)	0,042
12 meses		47,94 (3,28)	47,83 (3,61)	-0,27 (0,20)	0,12 (0,23)	0,204
p _i		0,007	0,897			
Kmax estratificada por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	46,97 (1,43)	45,37 (2,26)			
	1 mes	47,24 (1,59)	45,42 (2,23)	0,27 (0,43)	0,05 (0,09)	0,628
	3 meses	46,77 (1,80)	45,59 (2,42)	-0,21 (0,17)	0,23 (0,22)	0,133
	6 meses	46,41 (1,57)	45,62 (2,54)	-0,56 (0,28)	0,25 (0,24)	0,037
	12 meses	46,53 (2,24)	45,61 (2,31)	-0,44 (0,34)	0,24 (0,26)	0,124
p _i		0,255	0,494			
Grado II y III	Basal	49,45 (3,84)	50,05 (3,22)			
	1 mes	50,11 (4,03)	50,09 (3,37)	0,66 (0,20)	0,04 (0,42)	0,195
	3 meses	49,65 (3,77)	49,97 (2,96)	0,21 (0,26)	-0,09 (0,29)	0,458
	6 meses	49,06 (4,17)	50,07 (3,00)	-0,39 (0,24)	0,01 (0,39)	0,391
	12 meses	49,35 (3,61)	50,05 (3,33)	-0,10 (0,20)	0,00 (0,39)	0,821
p _i		0,000	0,965			
Kmax estratificada por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	48,35 (3,36)	48,79 (3,56)			
	1 mes	49,07 (3,49)	48,77 (3,71)	0,72 (0,29)	-0,02 (0,33)	0,100
	3 meses	48,44 (3,49)	48,90 (3,31)	0,08 (0,19)	0,11 (0,28)	0,944
	6 meses	47,90 (3,76)	48,86 (3,45)	-0,45 (0,25)	0,06 (0,35)	0,230
	12 meses	48,14 (3,61)	48,92 (3,52)	-0,21 (0,26)	0,13 (0,36)	0,448
p _i		0,013	0,937			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	47,81 (2,46)	45,84 (3,00)			
	1 mes	47,57 (2,82)	46,00 (3,01)	-0,24 (0,25)	0,16 (0,09)	0,110
	3 meses	47,59 (2,60)	45,84 (2,93)	-0,23 (0,30)	0,01 (0,11)	0,427
	6 meses	47,27 (2,14)	46,09 (3,12)	-0,54 (0,15)	0,25 (0,13)	0,001
	12 meses	47,37 (2,26)	45,94 (3,05)	-0,44 (0,18)*	0,11 (0,13)	0,022
p _i		0,265	0,352			
Kmax estratificada por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	46,92 (1,85)	48,14 (3,89)			
	1 mes	47,68 (2,34)	48,08 (3,96)	0,76 (0,40)	-0,07 (0,44)	0,177
	3 meses	47,01 (2,42)	48,08 (3,53)	0,09 (0,28)	-0,06 (0,30)	0,701
	6 meses	46,36 (2,31)	47,96 (3,55)	-0,56 (0,28)	-0,18 (0,40)	0,445
	12 meses	46,56 (2,49)	48,14 (3,85)	-0,36 (0,36)	0,00 (0,41)	0,517
p _i		0,079	0,891			
Edad ≥ 32 años	Basal	49,33 (3,59)	47,33 (3,46)			
	1 mes	49,54 (3,89)	47,48 (3,52)	0,21 (0,26)	0,15 (0,12)	0,844
	3 meses	49,26 (3,60)	47,52 (3,50)	-0,08 (0,18)	0,19 (0,23)	0,359
	6 meses	48,94 (3,77)	47,74 (3,65)	-0,40 (0,25)	0,41 (0,23)	0,024
	12 meses	49,14 (3,48)	47,56 (3,49)	-0,19 (0,20)	0,22 (0,26)	0,210
p _i		0,110	0,420			

p_i: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p_s: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ QUERATOMETRÍA MÍNIMA:

Al comparar la queratometría mínima (Kmin) basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron cambios a los 12 meses estadísticamente significativos en la Kmin respecto del nivel basal en ambos grupos, al igual que tampoco hubo significación estadística en la evolución en el tiempo (Figura 46).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, se halló una diferencia estadísticamente significativa en la visita del mes 3 en el subgrupo con edad ≥32 años, el grupo de tratamiento disminuyó 0,66 Dp (EE_m 0,27) y el grupo control aumentó 0,25 Dp (EE_m 0,24) (p=0,019). La evolución en el tiempo en todos subgrupos no alcanzó la significación estadística a excepción del subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono (p=0,024) (Tabla 26).

La Kmin descendió o permaneció estable en el 50% de los ojos del grupo de tratamiento al final del seguimiento, a diferencia del grupo control donde en el 43,30% de los ojos la Kmin descendió o permaneció estable.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control de la Kmin a los 12 meses fue de -0,67 Dp (IC 95% -1,30; -0,03) una vez ajustada por queratometría mínima basal, edad y grado de queratocono para el grupo de paquimetría <475 µm (Tabla 30).

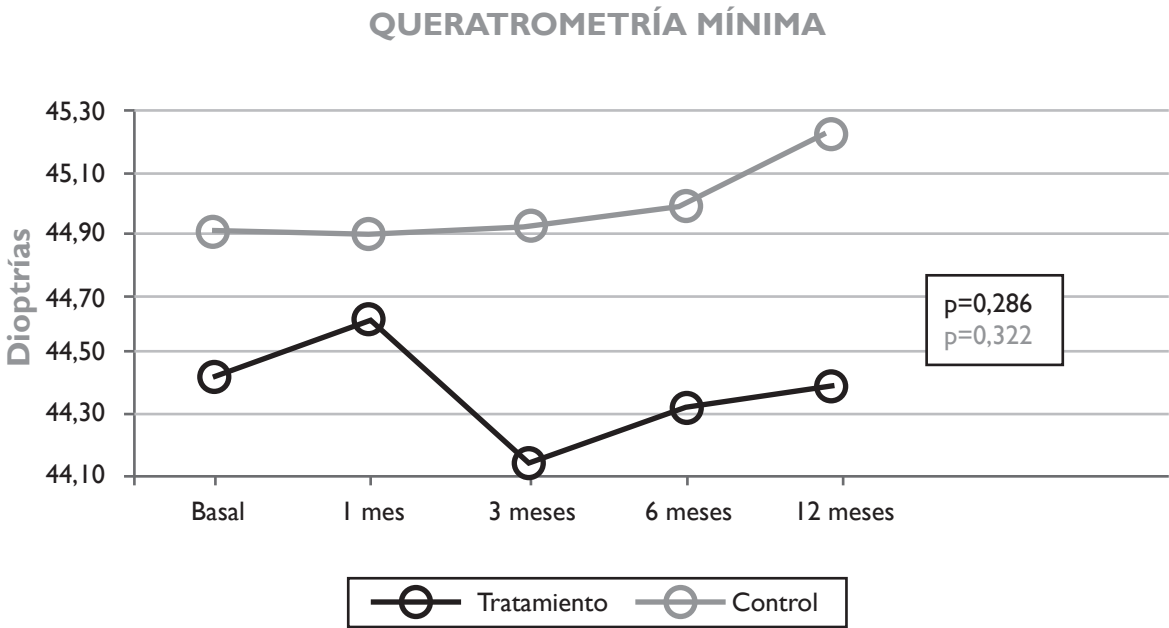


Figura 46. Evolución en el tiempo de la Kmin en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 26. Cambio en el tiempo de la Kmin y cambio en el tiempo de Kmin estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Kmin (Dp)						
Basal		44,43 (4,25)	44,91 (3,61)			
1 mes		44,62 (4,49)	44,91 (3,69)	0,19 (0,23)	0,00 (0,24)	0,571
3 meses		44,16 (4,13)	44,93 (3,34)	-0,27 (0,19)	0,02 (0,19)	0,289
6 meses		44,32 (4,31)	44,99 (3,42)	-0,11 (0,14)	0,08 (0,21)	0,452
12 meses		44,41 (3,99)	45,25 (3,56)	-0,02 (0,12)	0,34 (0,22)	0,173
p ₁		0,286	0,322			
Kmin estratificada por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	44,07 (3,89)	44,05 (2,83)			
	1 mes	43,69 (4,05)	43,88 (2,73)	-0,38 (0,33)	-0,17 (0,15)	0,558
	3 meses	43,87 (3,64)	44,16 (2,62)	-0,21 (0,20)	0,11 (0,27)	0,350
	6 meses	44,02 (3,98)	43,95 (2,73)	-0,05 (0,25)	-0,09 (0,20)	0,901
	12 meses	43,96 (3,72)	44,11 (2,78)	-0,11 (0,15)	0,07 (0,24)	0,528
p ₁		0,610	0,454			
Grado II y III	Basal	44,79 (4,69)	45,77 (4,16)			
	1 mes	45,55 (4,85)	45,93 (4,30)	0,75 (0,26)	0,16 (0,46)	0,274
	3 meses	44,45 (4,67)	45,69 (3,88)	-0,34 (0,33)	-0,08 (0,29)	0,555
	6 meses	44,63 (4,74)	46,03 (3,81)	-0,17 (0,15)	0,25 (0,36)	0,293
	12 meses	44,87 (4,32)	46,38 (3,97)	0,08 (0,20)	0,61 (0,38)	0,226
p ₁		0,024	0,277			
Kmin estratificada por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	45,00 (3,93)	46,04 (3,72)			
	1 mes	45,34 (4,15)	46,10 (3,77)	0,34 (0,29)	0,06 (0,38)	0,566
	3 meses	44,59 (3,96)	46,02 (3,36)	-0,41 (0,23)	-0,03 (0,28)	0,294
	6 meses	44,95 (4,13)	46,22 (3,23)	-0,05 (0,17)	0,18 (0,32)	0,514
	12 meses	45,02 (3,63)	46,66 (3,28)	0,02 (0,15)	0,62 (0,33)	0,090
p ₁		0,126	0,159			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	42,87 (4,98)	42,95 (2,47)			
	1 mes	42,84 (2,57)	42,84 (2,57)	-0,22 (0,31)	-0,12 (0,09)	0,710
	3 meses	43,00 (4,63)	43,04 (2,44)	0,11 (0,26)	0,09 (0,23)	0,951
	6 meses	42,59 (4,60)	42,85 (2,70)	-0,29 (0,25)	-0,10 (0,13)	0,484
	12 meses	42,76 (4,70)	42,80 (2,65)	-0,11 (0,20)	-0,15 (0,16)	0,871
p ₁		0,585	0,470			
Kmin estratificada por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	43,51 (4,14)	44,98 (4,16)			
	1 mes	43,50 (4,11)	45,16 (4,36)	-0,01 (0,29)	0,18 (0,47)	0,730
	3 meses	43,69 (4,02)	44,73 (3,86)	0,17 (0,21)	-0,25 (0,30)	0,262
	6 meses	43,39 (3,97)	45,10 (3,89)	-0,13 (0,12)	0,12 (0,42)	0,567
	12 meses	43,56 (3,98)	45,24 (3,95)	0,05 (0,15)	0,26 (0,43)	0,651
p ₁		0,623	0,464			
Edad ≥ 32 años	Basal	45,24 (4,32)	44,85 (3,18)			
	1 mes	45,60 (4,70)	44,69 (3,12)	0,36 (0,36)	-0,16 (0,19)	0,205
	3 meses	44,57 (4,31)	45,10 (2,94)	-0,66 (0,27)	0,25 (0,24)	0,019
	6 meses	45,14 (4,56)	44,89 (3,09)	-0,09 (0,25)	0,04 (0,15)	0,644
	12 meses	45,16 (3,97)	45,26 (3,32)	-0,07 (0,20)	0,41 (0,21)	0,102
p ₁		0,058	0,086			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ QUERATOMETRÍA MEDIA:

Al comparar la queratometría media (Km) basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 6. En el grupo de tratamiento descendió 0,40 Dp (EE_m 0,14) y en el grupo control aumentó 0,12 Dp (EE_m 0,19) (p=0,040). A los 12 meses, el cambio respecto el nivel basal de la Km no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos (Tabla 27). La evolución en el tiempo de la Km en el grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa (p=0,001), a diferencia de los cambios registrados en el grupo control (Figura 47).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó una diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa en el mes 6 y mes 12 en el subgrupo con edad ≥32 años (p=0,044 y p=0,047 respectivamente) (Tabla 27). A los 12 meses el cambio de la queratometría media respecto a su valor basal no alcanzó la significación estadística en ninguno de los subgrupos. La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono, paquimetría <475 µm y edad ≥32 años (p=0,001, p=0,001 y p=0,037 respectivamente).

En el 70% de los ojos del grupo de tratamiento la Km disminuyó o permaneció estable a los 12 meses, a diferencia del grupo control donde en el 43% de los ojos la Km disminuyó o permaneció estable.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control de la queratometría media a los 12 meses fue de -0,61 Dp (IC 95% -1,22; 0,00) una vez ajustada por queratometría media basal, edad y grado de queratocono para el grupo de paquimetría <475 µm (Tabla 30).

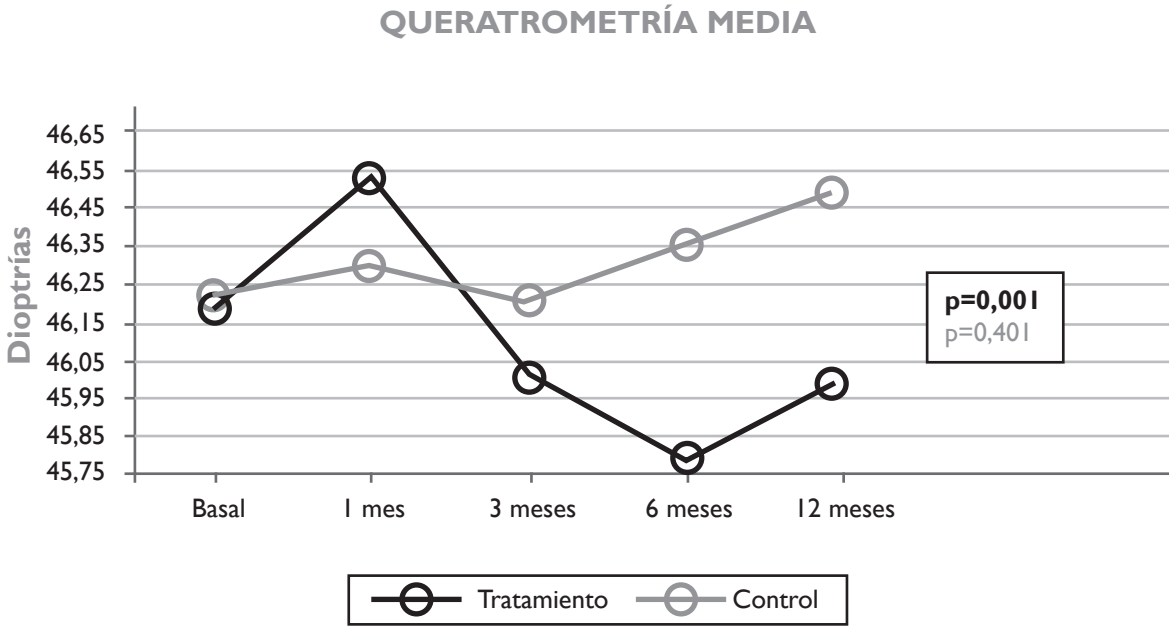


Figura 47. Evolución en el tiempo de la Km en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 27. Cambio en el tiempo de la Km y cambio en el tiempo de la Km estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Km (Dp)						
Basal		446,19 (3,52)	46,23 (3,38)			
1 mes		46,52 (3,81)	46,30 (3,52)	0,32 (0,17)	0,07 (0,20)	0,344
3 meses		46,03 (3,43)	46,21 (3,37)	-0,17 (0,15)	-0,02 (0,16)	0,488
6 meses		45,80 (3,63)	46,35 (3,33)	-0,40 (0,16)	0,12 (0,19)	0,040
12 meses		45,98 (3,32)	46,50 (3,41)	-0,21 (0,14)	0,25 (0,19)	0,056
p ₁		0,001	0,401			
Km estratificada por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	45,38 (2,44)	44,68 (2,42)			
	1 mes	45,33 (2,75)	44,71 (2,36)	-0,05 (0,23)	0,03 (0,13)	0,765
	3 meses	45,18 (2,25)	44,70 (2,66)	-0,20 (0,15)	0,02 (0,23)	0,434
	6 meses	44,88 (2,39)	44,75 (2,50)	-0,50 (0,27)	0,07 (0,21)	0,112
	12 meses	45,00 (2,26)	44,84 (2,41)	-0,38 (0,21)	0,16 (0,23)	0,096
p ₁		0,286	0,811			
Grado II y III	Basal	47,01 (4,29)	47,77 (3,57)			
	1 mes	47,71 (4,41)	47,89 (3,83)	0,69 (0,21)	0,11 (0,39)	0,199
	3 meses	46,87 (4,22)	47,72 (3,40)	-0,14 (0,26)	-0,05 (0,24)	0,806
	6 meses	46,72 (4,45)	47,95 (3,35)	-0,29 (0,18)	0,18 (0,32)	0,204
	12 meses	46,97 (3,97)	48,12 (3,54)	-0,04 (0,18)	0,35 (0,31)	0,294
p ₁		0,001	0,486			
Km estratificada por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	46,59 (3,51)	47,32 (3,36)			
	1 mes	47,11 (3,71)	47,36 (3,57)	0,52 (0,20)	0,03 (0,31)	0,179
	3 meses	46,39 (3,48)	47,40 (3,14)	-0,20 (0,18)	0,06 (0,25)	0,389
	6 meses	46,20 (3,76)	47,48 (3,17)	-0,39 (0,21)	0,15 (0,29)	0,132
	12 meses	46,41 (3,33)	47,75 (3,18)	-0,18 (0,18)	0,42 (0,29)	0,084
p ₁		0,001	0,362			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	45,11 (3,57)	44,32 (2,55)			
	1 mes	44,88 (3,81)	44,45 (2,67)	-0,24 (0,25)	0,14 (0,12)	0,164
	3 meses	45,04 (3,30)	44,17 (2,82)	-0,07 (0,24)	-0,15 (0,14)	0,792
	6 meses	44,70 (3,24)	44,39 (2,74)	-0,41 (0,19)	0,07 (0,12)	0,033
	12 meses	44,81 (3,23)	44,29 (2,69)	-0,30 (0,17)	-0,03 (0,12)	0,197
p ₁		0,379	0,373			
Km estratificada por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	45,07 (2,74)	46,46 (3,76)			
	1 mes	45,44 (3,14)	46,61 (4,01)	0,37 (0,26)	0,15 (0,41)	0,650
	3 meses	45,18 (2,73)	46,32 (3,54)	0,11 (0,21)	-0,14 (0,26)	0,470
	6 meses	44,72 (2,61)	46,46 (3,61)	-0,35 (0,17)	0,01 (0,36)	0,378
	12 meses	44,87 (2,51)	46,62 (3,76)	-0,20 (0,23)	0,16 (0,35)	0,394
p ₁		0,082	0,663			
Edad ≥ 32 años	Basal	47,18 (3,91)	46,02 (3,13)			
	1 mes	47,46 (4,18)	46,03 (3,14)	0,28 (0,23)	0,00 (0,14)	0,312
	3 meses	46,77 (3,88)	46,11 (3,33)	-0,41 (0,19)	0,09 (0,22)	0,091
	6 meses	46,74 (4,19)	46,25 (3,19)	-0,44 (0,27)	0,22 (0,17)	0,044
	12 meses	46,96 (3,71)	46,36 (3,19)	-0,22 (0,18)	0,33 (0,19)	0,047
p ₁		0,037	0,248			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ ASTIGMATISMO QUERATOMÉTRICO:

Al comparar el astigmatismo queratométrico basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses respecto al astigmatismo queratométrico basal en ambos grupos. Tampoco la evolución en el tiempo en ambos grupos fue estadísticamente significativa (Figura 48).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, la mayor diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue en la visita del mes 6 en el subgrupo con paquimetría ≥475 µm, donde en el grupo de tratamiento el astigmatismo queratométrico descendió 0,35 Dp (EE_M 0,20) y en el grupo control aumentó 0,35 Dp (EE_M 0,14) (p=0,008). También se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el mes 12 entre ambos grupos en el subgrupo con paquimetría ≥475 µm (p=0,036). A los 12 meses el cambio del astigmatismo queratométrico respecto a su valor basal no alcanzó la significación estadística en ninguno de los subgrupos de ambos grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 28).

En el 56,70% de los ojos del grupo de tratamiento, el astigmatismo queratométrico permaneció estable o disminuyó al final del seguimiento, a diferencia del grupo control donde en el 36,70% de los ojos el astigmatismo queratométrico permaneció estable o disminuyó.

En el astigmatismo queratométrico a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 30).

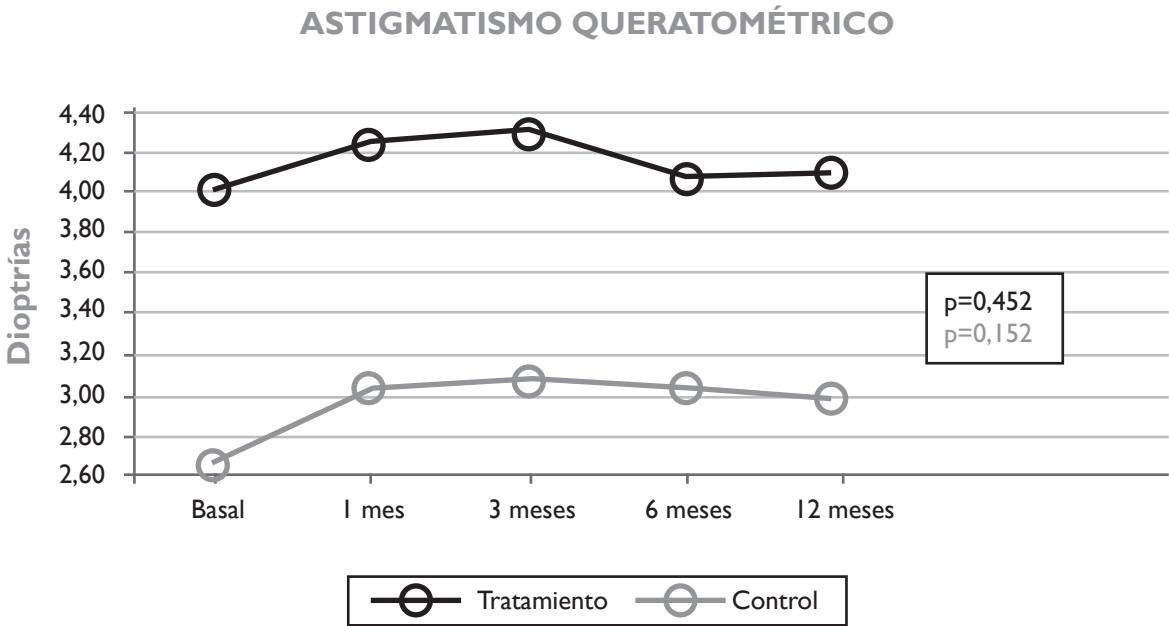


Figura 48. Evolución en el tiempo del astigmatismo queratométrico en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 28. Cambio en el tiempo de astigmatismo queratométrico y cambio en el tiempo del astigmatismo queratométrico estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Astigmatismo queratométrico (Dp)						
Basal		4,04 (2,76)	2,67 (1,81)			
1 mes		4,24 (2,64)	3,02 (1,72)	0,20 (0,18)	0,34 (0,17)	0,556
3 meses		4,33 (2,70)	3,10 (1,80)	0,30 (0,15)	0,43 (0,23)	0,636
6 meses		4,11 (2,71)	3,04 (1,91)	0,08 (0,16)	0,36 (0,24)	0,326
12 meses		4,09 (2,92)	2,99 (1,63)	0,06 (0,19)	0,32 (0,18)	0,323
p ₁		0,452	0,152			
Astigmatismo queratométrico estratificado por grado de queratocono (Dp)						
Grado I	Basal	3,44 (3,59)	1,71 (1,29)			
	1 mes	3,89 (3,34)	1,99 (1,27)	0,45 (0,28)	0,28 (0,10)	0,989
	3 meses	3,76 (3,31)	1,93 (1,13)	0,32 (0,19)	0,21 (0,17)	0,918
	6 meses	3,81 (3,47)	2,00 (1,25)	0,37 (0,26)	0,29 (0,13)	0,934
	12 meses	3,79 (3,83)	2,03 (0,91)	0,35 (0,34)	0,31 (0,18)	0,781
p ₁		0,502	0,195			
Grado II y III	Basal	4,63 (1,46)	3,64 (1,77)			
	1 mes	4,58 (1,75)	4,05 (1,50)	-0,05 (0,21)	0,41 (0,32)	0,498
	3 meses	4,91 (1,85)	4,28 (1,58)	0,27 (0,24)	0,64 (0,43)	0,471
	6 meses	4,42 (1,72)	4,07 (1,93)	-0,21 (0,16)	0,43 (0,46)	0,486
	12 meses	4,40 (1,68)	3,97 (1,63)	-0,23 (0,16)	0,33 (0,33)	0,365
p ₁		0,130	0,372			
Astigmatismo queratométrico estratificado por paquimetría (Dp)						
Paquimetría <475 µm	Basal	3,69 (1,69)	2,55 (1,77)			
	1 mes	3,99 (1,67)	2,90 (1,62)	0,29 (0,23)	0,36 (0,26)	0,848
	3 meses	4,16 (1,96)	3,19 (1,88)	0,47 (0,18)	0,65 (0,34)	0,628
	6 meses	3,93 (1,99)	2,91 (1,92)	0,23 (0,20)	0,36 (0,37)	0,747
	12 meses	3,89 (2,04)	2,92 (1,51)	0,20 (0,25)	0,38 (0,27)	0,631
p ₁		0,390	0,210			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	4,97 (4,66)	2,90 (1,94)			
	1 mes	4,92 (4,44)	3,21 (1,94)	-0,05 (0,17)	0,32 (0,09)	0,055
	3 meses	4,80 (4,27)	2,94 (1,74)	-0,18 (0,21)	0,05 (0,19)	0,449
	6 meses	4,62 (4,25)	3,25 (1,96)	-0,35 (0,20)	0,35 (0,14)	0,008
	12 meses	4,64 (4,73)	3,11 (1,89)	-0,34 (0,15)	0,22 (0,18)	0,036
p ₁		0,322	0,106			
Astigmatismo queratométrico estratificado por edad (Dp)						
Edad <32 años	Basal	3,99 (3,58)	2,54 (2,03)			
	1 mes	4,20 (3,39)	3,00 (1,95)	0,21 (0,24)	0,46 (0,31)	0,529
	3 meses	4,24 (3,33)	3,36 (2,19)	0,26 (0,20)	0,83 (0,41)	0,223
	6 meses	4,05 (3,48)	2,91 (2,15)	0,06 (0,32)	0,38 (0,47)	0,587
	12 meses	4,21 (3,84)	3,16 (1,80)	0,22 (0,36)	0,62 (0,32)	0,419
p ₁		0,730	0,132			
Edad ≥ 32 años	Basal	4,08 (1,91)	2,81 (1,65)			
	1 mes	4,26 (1,87)	3,04 (1,55)	0,19 (0,26)	0,24 (0,16)	0,872
	3 meses	4,41 (2,11)	2,87 (1,42)	0,33 (0,22)	0,08 (0,21)	0,408
	6 meses	4,17 (1,91)	3,14 (1,74)	0,09 (0,12)	0,34 (0,19)	0,255
	12 meses	3,99 (1,92)	2,86 (1,51)	-0,09 (0,17)	0,06 (0,18)	0,563
p ₁		0,372	0,412			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

EJE MÁS CURVO:

Al comparar el eje más curvo basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. La evolución en el tiempo, al igual que el cambio del eje más curvo entre los 12 meses y el valor basal, no fue estadísticamente significativa en ambos grupos (Figura 49).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos. Tampoco la diferencia media del eje más curvo entre el nivel basal y los 12 meses alcanzó la significación estadística, al igual que los cambios registrados a lo largo de las cinco visitas en los cuatro subgrupos de tratamiento (Tabla 29).

El eje más curvo permaneció estable o disminuyó de grados en el 50% de los ojos en ambos grupos a los 12 meses del seguimiento.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del eje más curvo a los 12 meses fue de -27,49 grados (IC 95% -50,88; -4,10) una vez ajustada por eje más curvo basal, edad y grado de queratocono para el grupo de paquimetría <475 µm y de -37,81 grados (IC 95% -64,76; -10,86) para el grupo de edad ≥32 años (Tabla 30).

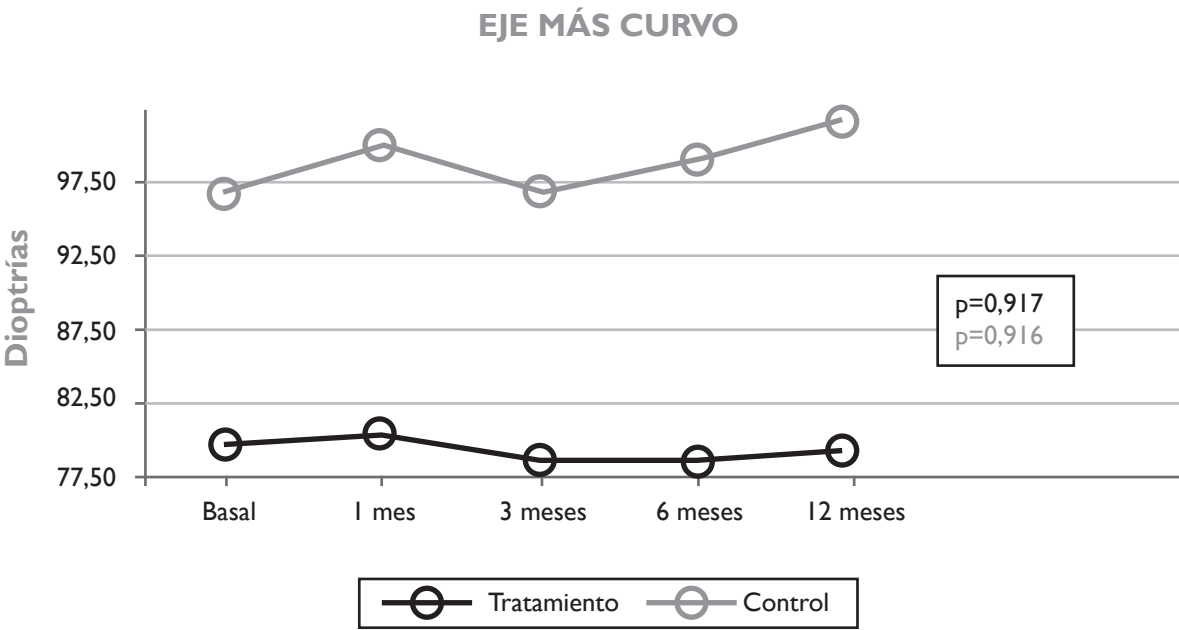


Figura 49. Evolución en el tiempo del eje más curvo en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 29. Cambio en el tiempo del eje más curvo y cambio en el tiempo del eje más curvo estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Eje más curvo (grados)						
Basal		79,75 (40,07)	96,74 (45,79)			
1 mes		80,59 (36,77)	100,01 (46,48)	0,84 (2,25)	3,27 (10,41)	0,820
3 meses		78,91 (39,76)	96,93 (43,99)	-0,83 (1,83)	0,19 (7,57)	0,896
6 meses		78,72 (43,30)	98,66 (42,97)	-1,03 (1,95)	1,93 (7,01)	0,686
12 meses		79,27 (42,73)	101,48 (41,23)	-0,48 (2,01)	4,74 (11,34)	0,652
p ₁		0,917	0,916			
Eje más curvo estratificado por grado de queratocono (grados)						
Grado I	Basal	92,81 (45,95)	99,41 (52,04)			
	1 mes	91,98 (42,34)	104,53 (49,19)	-0,83 (3,23)	5,12 (11,77)	0,630
	3 meses	88,31 (46,56)	93,70 (45,64)	-4,51 (2,90)	-5,71 (8,24)	0,892
	6 meses	92,39 (51,73)	90,69 (46,60)	-0,43 (3,04)	-8,72 (5,94)	0,224
	12 meses	90,18 (53,80)	110,91 (38,69)	-2,63 (3,49)	11,50 (15,00)	0,367
	p ₁	0,701	0,359			
Grado II y III	Basal	66,68 (29,15)	94,07 (40,25)			
	1 mes	69,20 (27,01)	95,49 (44,86)	2,52 (3,19)	1,43 (17,61)	0,952
	3 meses	69,53 (30,30)	100,16 (43,63)	2,85 (1,90)	6,09 (12,83)	0,804
	6 meses	65,05 (28,41)	106,64 (38,94)	-1,63 (2,53)	12,57 (12,33)	0,269
	12 meses	68,36 (25,17)	92,05 (42,83)	1,68 (1,98)	-2,01 (17,36)	0,834
	p ₁	0,334	0,675			
Eje más curvo estratificado por paquimetría (grados)						
Paquimetría <475 µm	Basal	82,31 (37,95)	91,93 (47,91)			
	1 mes	81,95 (34,77)	106,06 (47,46)	-0,35 (2,90)	14,13 (13,59)	0,272
	3 meses	81,63 (36,88)	91,54 (45,38)	-0,68 (2,17)	-0,39 (11,99)	0,980
	6 meses	80,69 (40,58)	96,39 (43,66)	-1,62 (2,32)	4,46 (11,10)	0,569
	12 meses	83,33 (38,92)	109,70 (39,03)	1,02 (1,84)	17,77 (15,14)	0,245
	p ₁	0,861	0,362			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	72,70 (47,49)	105,04 (42,77)			
	1 mes	76,84 (44,18)	89,55 (44,97)	4,14 (2,65)	-15,48 (15,08)	0,290
	3 meses	71,45 (48,82)	106,23 (41,89)	-1,25 (3,66)	1,20 (2,54)	0,577
	6 meses	73,30 (52,73)	102,58 (43,54)	0,60 (3,71)	-2,45 (1,40)	0,400
	12 meses	68,11 (53,18)	87,28 (42,86)	-4,59 (5,62)	-17,75 (14,99)	0,483
	p ₁	0,506	0,319			
Eje más curvo estratificado por edad (grados)						
Edad <32 años	Basal	86,80 (46,22)	94,22 (43,15)			
	1 mes	85,29 (37,97)	75,47 (42,45)	-1,51 (3,91)	-18,75 (12,64)	0,204
	3 meses	86,36 (43,25)	87,61 (40,16)	-0,44 (2,77)	-6,61 (8,59)	0,501
	6 meses	88,56 (47,49)	91,85 (40,69)	1,76 (2,59)	-2,37 (7,03)	0,585
	12 meses	86,26 (49,28)	79,55 (33,43)	-0,54 (3,80)	-14,67 (16,27)	0,405
	p ₁	0,933	0,477			
Edad ≥ 32 años	Basal	73,57 (34,15)	98,94 (49,29)			
	1 mes	76,47 (36,41)	121,48 (39,52)	2,90 (2,48)	22,54 (14,79)	0,200
	3 meses	72,41 (36,59)	105,08 46,82)	-1,17 (2,52)	6,14 (12,11)	0,559
	6 meses	70,11 (38,73)	104,62 (45,31)	-3,47 (2,79)	5,69 (11,77)	0,455
	12 meses	73,15 (36,61)	120,67 (38,43)	-0,43 (1,93)	21,73 (14,98)	0,153
	p ₁	0,146	0,198			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 30. Queratometría efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y edad.

QUERATOMETRÍA Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Queratometría máxima (Dp)			-0,37	-0,98; 0,24	0,230	-0,31	-0,90; 0,27	0,292
Queratometría máxima (dioptrías)	Paquimetría (µm)	<475	-0,36	-1,25; 0,53	0,422	-0,36	-1,21; 0,48	0,387
		≥475	-0,49	-0,99; 0,01	0,052	-0,62	-1,13; -0,11	0,020
	Edad (años)	<32	-0,41	-1,57; 0,75	0,472	-0,08	-0,97; 0,81	0,846
		≥32	-0,33	-1,02; 0,37	0,346	-0,26	-0,98; 0,45	0,453
Queratometría mínima (Dp)			-0,39	-0,88; 0,11	0,124	-0,37	-0,86; 0,11	0,132
Queratometría mínima (dioptrías)	Paquimetría (µm)	<475	-0,74	-1,38 ; -0,10	0,024	-0,67	-1,30; -0,03	0,040
		≥475	0,04	-0,50; 0,58	0,879	-0,05	-0,60; 0,50	0,858
	Edad (años)	<32	-0,33	-1,25; 0,59	0,466	-0,10	-0,99; 0,79	0,821
		≥32	-0,46	-1,03; 0,11	0,112	-0,47	-1,06; 0,11	0,109
Queratometría media (Dp)			-0,46	-0,93; 0,00	0,510	-0,43	-0,88; 0,01	0,057
Queratometría media (dioptrías)	Paquimetría (µm)	<475	-0,67	-1,32; -0,01	0,046	-0,61	-1,22; 0,00	0,050
		≥475	-0,24	-0,67; 0,19	0,253	-0,32	-0,74; 0,11	0,131
	Edad (años)	<32	-0,48	-1,35; 0,39	0,269	-0,20	-0,95; 0,55	0,586
		≥32	-0,50	-1,04; 0,05	0,073	-0,49	-1,04; 0,06	0,080
Astigmatismo queratométrico (Dp)			-0,15	-0,70; 0,39	0,581	-0,16	-0,71; 0,38	0,547
Astigmatismo queratométrico (dioptrías)	Paquimetría (µm)	<475	0,03	-0,74; 0,80	0,944	0,08	-0,70; 0,87	0,831
		≥475	-0,55	-1,11; 0,01	0,055	-0,53	-1,16; 0,11	0,095
	Edad (años)	<32	-0,30	-1,35; 0,74	0,555	-0,48	-1,49; 0,53	0,335
		≥32	-0,01	-0,53; 0,52	0,972	0,03	-0,48; 0,54	0,916
Eje más curvo (grados)			-14,76	-34,71; 5,19	0,144	-15,15	-35,33; 5,02	0,138
Eje más curvo (grados)	Paquimetría (µm)		-22,96	-46,16; 0,24	0,052	-27,49	-50,88; -4,10	0,023
			2,54	-37,21; 42,29	0,894	7,49	-36,35; 51,34	0,719
	Edad (años)		10,09	-19,29; 39,47	0,486	4,41	-25,77; 34,59	0,765
			-37,77	-63,80; -11,75	0,006	-37,81	-64,76; -10,86	0,008

2.1.5. Índices topográficos de queratocono

■ ÍNDICE DE VARIACIÓN DE SUPERFICIE:

Al comparar el ISV basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 1. En el grupo de tratamiento se observó un aumento del ISV de 6,63 (EE_M 2,50) y en el grupo control un descenso de 0,73 (EE_M 1,97) (p=0,024). Los cambios del ISV a los 12 meses respecto del nivel basal, no fueron estadísticamente significativos en ninguno de ambos grupos. Sin embargo, la evolución en el tiempo del grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa, no así en el grupo control (p=0,001) (Figura 50).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el mes 1 en el subgrupo con paquimetría ≥475 µm y en el subgrupo con edad <32 años (p=0,014 y p=0,035 respectivamente) y en la visita del mes 12 en el subgrupo con edad ≥32 años (p=0,011). En el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono el ISV disminuyó a los 12 meses respecto del nivel basal una media de 4,07 (IC95% 7,89; 0,24) (p=0,039). La evolución en el tiempo de todos los subgrupos de tratamiento fue estadísticamente significativa a excepción del grupo con grado de queratocono I y edad <32 años (Tabla 31).

En el 83,30% de los ojos del grupo de tratamiento el ISV disminuyó o permaneció estable a los 12 meses de seguimiento, a diferencia del grupo control en el que 50% de los ojos el ISV aumentó.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del ISV a los 12 meses fue de -10,17 (IC 95% -19,43; -0,91) una vez ajustada por ISV basal, edad y grado de queratocono para el grupo con edad ≥32 años (Tabla 39).

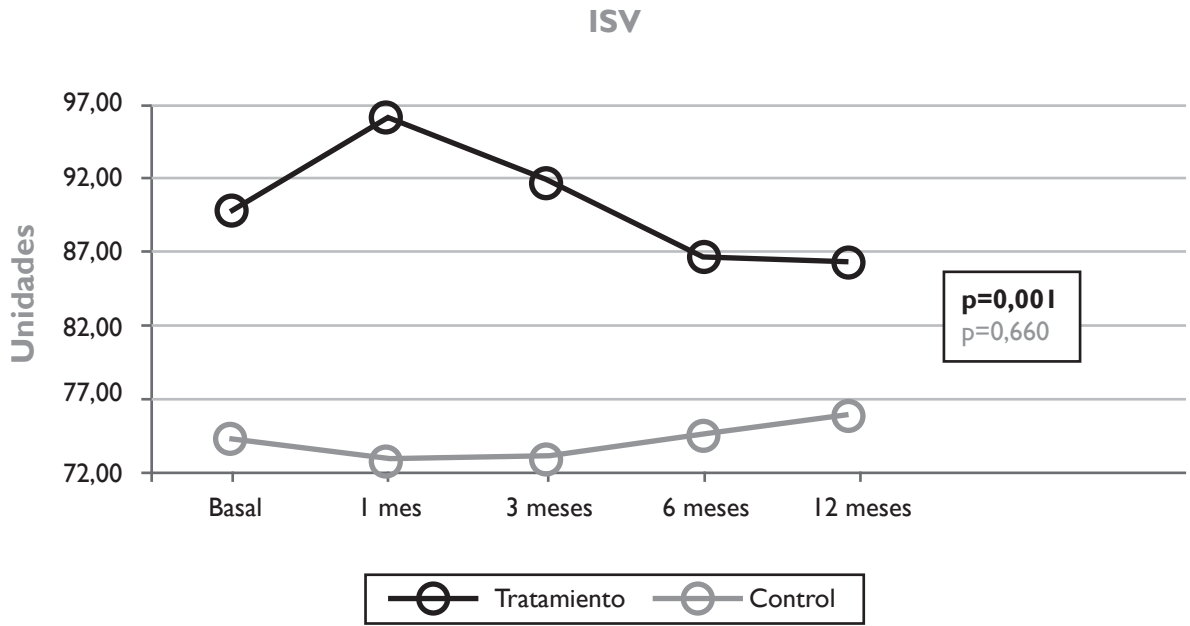


Figura 50. Evolución en el tiempo del ISV en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 31. Cambio en el tiempo del ISV y cambio en el tiempo del ISV estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
ISV						
Basal		89,73 (42,66)	974,33 (38,32)			
1 mes		96,37 (44,67)	73,13 (37,36)	6,63 (2,50)	-0,73 (1,97)	0,024
3 meses		92,13 (47,07)	73,13 (37,36)	2,40 (2,43)	-1,20 (2,48)	0,304
6 meses		87,23 (45,38)	74,37 (39,56)	-2,50 (1,58)	0,03 (2,47)	0,392
12 meses		86,23 (47,35)	75,73 (38,69)	-3,50 (2,40)	1,40 (2,72)	0,182
p ₁		0,001	0,660			
ISV estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	79,07 (43,50)	69,20 (36,13)			
	1 mes	84,47 (49,63)	68,40 (36,98)	5,40 (2,86)	-0,80 (1,82)	0,078
	3 meses	79,93 (51,72)	68,13 (36,29)	0,87 (3,65)	-1,07 (4,27)	0,733
	6 meses	76,20 (46,57)	69,13 (38,82)	-2,87 (2,82)	-0,07 (4,22)	0,586
	12 meses	76,13 (52,56)	70,40 (39,45)	-2,93 (4,54)	1,20 (4,72)	0,533
p ₁		0,113	0,812			
Grado II y III	Basal	100,40 (40,41)	79,47 (41,00)			
	1 mes	108,27 (36,98)	78,80 (40,52)	7,87 (4,19)	-0,67 (3,58)	0,132
	3 meses	104,33 (39,96)	78,13 (39,00)	3,93 (3,29)	-1,33 (2,68)	0,224
	6 meses	98,27 (42,85)	79,60 (40,94)	-2,13 (1,55)	0,13 (2,74)	0,477
	12 meses	96,33 (40,80)	81,07 (38,52)	-4,07 (1,78)*	1,60 (2,89)	0,106
p ₁		0,021	0,688			
ISV estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	89,64 (42,17)	83,79 (37,22)			
	1 mes	95,86 (44,07)	82,26 (37,53)	6,23 (3,30)	-1,53 (3,06)	0,097
	3 meses	90,95 (45,03)	82,63 (36,78)	1,32 (2,89)	-1,16 (3,69)	0,595
	6 meses	86,82 (45,94)	83,68 (38,37)	-2,82 (1,93)	-0,11 (3,83)	0,513
	12 meses	85,73 (47,85)	85,63 (38,21)	-3,91 (3,23)	1,84 (4,27)	0,282
p ₁		0,014	0,709			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	90,00 (46,95)	58,00 (36,07)			
	1 mes	97,75 (49,39)	58,64 (37,02)	7,75 (2,65)	0,64 (1,12)	0,014
	3 meses	95,38 (55,50)	56,73 (33,84)	5,38 (4,59)	-1,27 (2,50)	0,190
	6 meses	88,38 (46,88)	58,27 (37,92)	-1,63 (2,87)	0,27 (1,68)	0,552
	12 meses	87,63 (49,18)	58,64 (34,72)	-2,38 (1,77)	0,64 (1,30)	0,178
p ₁		0,031	0,839			
ISV estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	81,57 (41,63)	72,57 (37,15)			
	1 mes	89,21 (48,08)	68,00 (37,10)	7,64 (3,93)	-4,57 (3,82)	0,035
	3 meses	85,64 (49,76)	66,79 (36,62)	4,07 (3,99)	-5,79 (3,39)	0,071
	6 meses	78,93 (45,18)	68,93 (37,99)	-2,64 (2,72)	-3,64 (4,14)	0,842
	12 meses	80,64 (51,95)	69,00 (37,24)	-0,93 (4,12)	-3,57 (4,22)	0,658
p ₁		0,059	0,351			
Edad ≥ 32 años	Basal	96,88 (43,59)	75,88 (40,47)			
	1 mes	102,63 (42,02)	78,50 (40,19)	5,75 (3,30)	2,63 (1,20)	0,380
	3 meses	97,81 (45,44)	78,69 (38,28)	0,94 (3,00)	2,81 (3,35)	0,680
	6 meses	94,50 (45,73)	79,13 (41,51)	-2,38 (1,86)	3,25 (2,78)	0,103
	12 meses	91,13 (44,06)	81,63 (40,17)	-5,75 (2,70)	5,75 (3,26)	0,011
p ₁		0,022	0,341			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ ÍNDICE DE ASIMETRÍA VERTICAL:

Al comparar el IVA basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Los cambios del IVA a los 12 meses respecto del nivel basal, no fueron estadísticamente significativos en ninguno de ambos grupos (Tabla 32). La evolución en el tiempo en el grupo tratamiento alcanzó una significación estadística de $p=0,030$, no así los cambios registrados en el grupo control (Figura 51).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el mes 1 en el subgrupo con edad <32 años ($p=0,044$) y en el mes 12 en el subgrupo con edad ≥ 32 años ($p=0,010$). El IVA en el subgrupo de tratamiento con grado II-III de queratocono disminuyó a los 12 meses respecto del nivel basal una media de 0,07 (IC95% 0,12; 0,02) ($p=0,010$). También disminuyó de forma estadísticamente significativa a los 12 meses en el subgrupo de tratamiento con edad ≥ 32 años, con un descenso medio de 0,08 (IC95% 0,16; 0,01) ($p=0,031$). En todos los subgrupos la evolución en el tiempo no fue estadísticamente significativa excepto en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono II-III ($p=0,049$) (Tabla 32).

A los 12 meses, en el 73,30% de los ojos del grupo de tratamiento el IVA disminuyó o permaneció estable, a diferencia del grupo control donde en el 43,30% de los ojos el IVA disminuyó o permaneció estable.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del IVA a los 12 meses fue de -0,13 (IC 95% -0,24; -0,02) una vez ajustada por IVA basal, edad y grado de queratocono para el grupo con edad ≥ 32 años (Tabla 39).

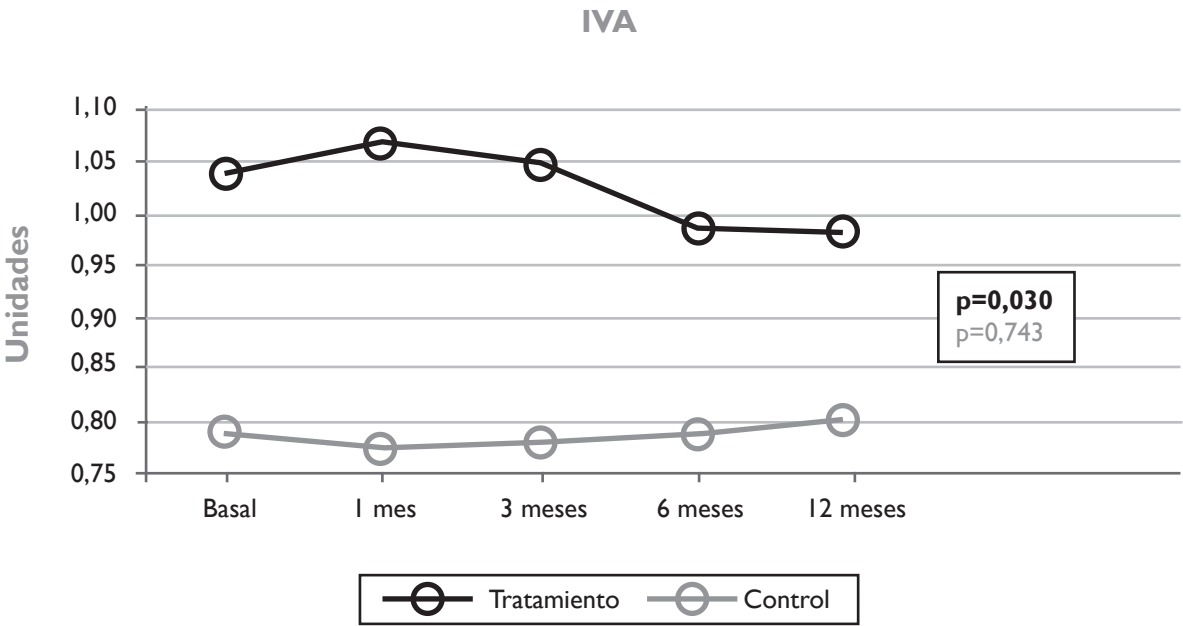


Figura 51. Evolución en el tiempo del IVA en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 32. Cambio en el tiempo del IVA y cambio en el tiempo del IVA estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
IVA						
	Basal	1,04 (0,58)	0,79 (0,52)			
	1 mes	1,07 (0,63)	0,77 (0,51)	0,03 (0,03)	-0,03 (0,03)	0,140
	3 meses	1,05 (0,67)	0,77 (0,50)	0,02 (0,04)	-0,02 (0,03)	0,395
	6 meses	0,99 (0,63)	0,79 (0,54)	-0,04 (0,03)	-0,01 (0,03)	0,383
	12 meses	0,98 (0,65)	0,79 (0,51)	-0,05 (0,03)	0,00 (0,03)	0,251
	p ₁	0,030	0,743			
IVA estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	0,94 (0,51)	0,86 (0,51)			
	1 mes	0,98 (0,63)	0,84 (0,53)	0,04 (0,05)	-0,03 (0,03)	0,224
	3 meses	0,94 (0,67)	0,83 (0,51)	0,01 (0,06)	-0,04 (0,06)	0,618
	6 meses	0,90 (0,58)	0,84 (0,55)	-0,04 (0,05)	-0,03 (0,05)	0,824
	12 meses	0,91 (0,66)	0,86 (0,53)	-0,04 (0,06)	0,00 (0,06)	0,682
	p ₁	0,417	0,759			
Grado II y III	Basal	1,13 (0,65)	0,73 (0,53)			
	1 mes	1,15 (0,65)	0,70 (0,45)	0,02 (0,03)	-0,03 (0,04)	0,416
	3 meses	1,16 (0,67)	0,72 (0,51)	0,03 (0,04)	-0,01 (0,03)	0,424
	6 meses	1,09 (0,77)	0,74 (0,55)	-0,04 (0,02)	0,02 (0,03)	0,169
	12 meses	1,06 (0,66)	0,73 (0,51)	-0,07 (0,02)*	0,00 (0,03)	0,079
	p ₁	0,049	0,656			
IVA estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	1,04 (0,60)	0,90 (0,48)			
	1 mes	1,05 (0,63)	0,86 (0,47)	0,01 (0,03)	-0,04 (0,04)	0,261
	3 meses	1,03 (0,66)	0,88 (0,48)	-0,01 (0,04)	-0,02 (0,05)	0,796
	6 meses	0,98 (0,65)	0,90 (0,51)	-0,05 (0,03)	0,00 (0,05)	0,418
	12 meses	0,97 (0,66)	0,90 (0,50)	-0,07 (0,04)	0,00 (0,05)	0,282
	p ₁	0,106	0,655			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	1,03 (0,56)	0,61 (0,54)			
	1 mes	1,10 (0,67)	0,61 (0,56)	0,07 (0,05)	0,00 (0,03)	0,199
	3 meses	1,12 (0,74)	0,58 (0,50)	0,09 (0,07)	-0,02 (0,04)	0,177
	6 meses	1,01 (0,60)	0,60 (0,57)	-0,02 (0,05)	-0,01 (0,04)	0,819
	12 meses	1,02 (0,66)	0,60 (0,49)	-0,01 (0,04)	0,00 (0,02)	0,897
	p ₁	0,253	0,867			
IVA estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	0,96 (0,50)	0,76 (0,44)			
	1 mes	1,01 (0,61)	0,66 (0,40)	0,05 (0,05)	-0,10 (0,05)	0,044
	3 meses	0,99 (0,66)	0,66 (0,44)	0,03 (0,06)	-0,10 (0,05)	0,101
	6 meses	0,92 (0,579)	0,71 (0,46)	-0,04 (0,05)	-0,05 (0,05)	0,954
	12 meses	0,94 (0,66)	0,70 (0,43)	-0,02 (0,06)	-0,06 (0,05)	0,582
	p ₁	0,349	0,119			
Edad ≥ 32 años	Basal	1,10 (0,65)	0,83 (0,59)			
	1 mes	1,11 (0,66)	0,86 (0,59)	0,01 (0,03)	0,03 (0,01)	0,463
	3 meses	1,11 (0,69)	0,87 (0,55)	0,01 (0,04)	0,04 (0,04)	0,557
	6 meses	1,06 (0,68)	0,86 (0,61)	-0,04 (0,03)	0,03 (0,03)	0,109
	12 meses	1,02 (0,66)	0,88 (0,58)	-0,08 (0,04)*	0,05 (0,04)	0,010
	p ₁	0,055	0,533			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ ÍNDICE DE QUERATOCONO:

Al comparar el KI basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. La evolución en el tiempo, al igual que el cambio del KI a los 12 meses respecto del valor basal, no fue estadísticamente significativa en ambos grupos (Figura 52).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el subgrupo con paquimetría $\geq 475 \mu\text{m}$ en el mes 1, 3 y 12 ($p=0,042$, $p=0,038$ y $p=0,044$ respectivamente) y en el subgrupo con edad <32 años en el mes 1 ($p=0,025$). Los cambios registrados en el KI a los 12 meses respecto del valor basal y la evolución en el tiempo de todos los subgrupos no fueron estadísticamente significativos (Tabla 33).

En el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento y en el 66,70% de los ojos en el grupo control el KI disminuyó o permaneció estable a los 12 meses de seguimiento.

En el KI a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 39).

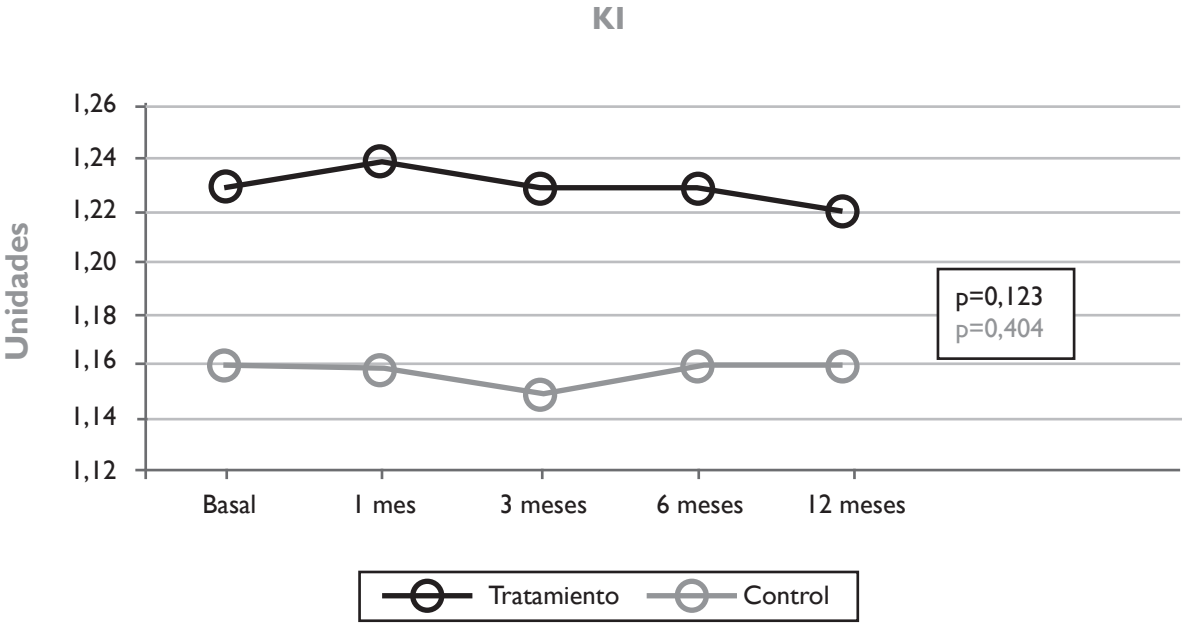


Figura 52. Evolución en el tiempo del KI en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 33. Cambio en el tiempo del KI y cambio en el tiempo del KI estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
KI						
	Basal	1,123 (0,13)	1,16 (0,14)			
	1 mes	1,24 (0,13)	1,16 (0,15)	0,02 (0,01)	0,00 (0,01)	0,154
	3 meses	1,23 (0,15)	1,15 (0,14)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,480
	6 meses	1,23 (0,14)	1,16 (0,14)	0,00 (0,01)	0,00 (0,01)	0,712
	12 meses	1,22 (0,14)	1,16 (0,15)	0,00 (0,01)	0,00 (0,01)	0,822
	p ₁	0,123	0,404			
KI estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	1,19 (0,08)	1,17 (0,11)			
	1 mes	1,21 (0,10)	1,17 (0,11)	0,02 (0,01)	0,00 (0,01)	0,279
	3 meses	1,19 (0,11)	1,16 (0,11)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,02)	0,804
	6 meses	1,19 (0,11)	1,17 (0,12)	0,00 (0,01)	0,00 (0,02)	0,974
	12 meses	1,20 (0,12)	1,18 (0,12)	0,00 (0,01)	0,01 (0,02)	0,929
	p ₁	0,506	0,756			
Grado II y III	Basal	1,27 (0,16)	1,15 (0,18)			
	1 mes	1,28 (0,15)	1,15 (0,18)	0,01 (0,01)	0,00 (0,01)	0,347
	3 meses	1,26 (0,17)	1,13 (0,17)	0,00 (0,02)	-0,02 (0,02)	0,468
	6 meses	1,27 (0,17)	1,16 (0,17)	0,00 (0,01)	0,01 (0,01)	0,587
	12 meses	1,25 (0,16)	1,14 (0,18)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,02)	0,814
	p ₁	0,284	0,289			
KI estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 μm	Basal	1,24 (0,14)	1,21 (0,14)			
	1 mes	1,25 (0,15)	1,20 (0,14)	0,01 (0,01)	0,00 (0,01)	0,452
	3 meses	1,23 (0,15)	1,19 (0,14)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,02)	0,987
	6 meses	1,23 (0,16)	1,21 (0,14)	-0,01 (0,01)	0,01 (0,02)	0,503
	12 meses	1,23 (0,15)	1,21 (0,15)	-0,01 (0,01)	0,00 (0,02)	0,476
	p ₁	0,139	0,519			
Paquimetría $\geq 475 \mu\text{m}$	Basal	1,20 (0,10)	1,10 (0,13)			
	1 mes	1,23 (0,09)	1,09 (0,13)	0,04 (0,01)	0,00 (0,01)	0,042
	3 meses	1,23 (0,14)	1,08 (0,12)	0,03 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,038
	6 meses	1,21 (0,12)	1,09 (0,12)	0,01 (0,01)	0,00 (0,01)	0,432
	12 meses	1,21 (0,12)	1,08 (0,12)	0,02 (0,01)	-0,01 (0,00)	0,044
	p ₁	0,138	0,408			
KI estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	1,20 (0,09)	1,17 (0,12)			
	1 mes	1,21 (0,10)	1,15 (0,12)	0,02 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,025
	3 meses	1,21 (0,12)	1,14 (0,14)	0,01 (0,01)	-0,03 (0,02)	0,059
	6 meses	1,19 (0,10)	1,15 (0,12)	0,00 (0,01)	-0,02 (0,02)	0,442
	12 meses	1,20 (0,12)	1,14 (0,13)	0,00 (0,01)	-0,03 (0,02)	0,165
	p ₁	0,301	0,130			
Edad ≥ 32 años	Basal	1,26 (0,16)	1,16 (0,16)			
	1 mes	1,27 (0,16)	1,17 (0,17)	0,01 (0,01)	0,02 (0,01)	0,799
	3 meses	1,24 (0,17)	1,16 (0,15)	-0,02 (0,01)	0,00 (0,01)	0,389
	6 meses	1,26 (0,17)	1,17 (0,16)	0,00 (0,01)	0,02 (0,01)	0,170
	12 meses	1,25 (0,16)	1,18 (0,17)	-0,01 (0,01)	0,02 (0,02)	0,086
	p ₁	0,113	0,189			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ ÍNDICE CENTRAL DE QUERATOCONO:

Al comparar el CKI basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el mes 6 y 12. En el grupo de tratamiento se observó un aumento medio del CKI de 0,01 (EE_M 0,00) en ambas visitas, mientras que en el grupo control el cambio medio en el mes 6 fue de 0,00 (EE_M 0,00) y en el mes 12 hubo un aumento medio de 0,01 (EE_M 0,00) (p=0,018 y p=0,036) (Tabla 34). El CKI aumentó de media 0,01 (IC95% 0,00; -0,02) a los 12 meses respecto del valor basal en el grupo control (p=0,012). La evolución en el tiempo en el grupo tratamiento alcanzó una significación estadística de p=0,008. Los cambios registrados en el grupo control no tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Figura 53).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se encontraron diferencias entre ambos grupos en el mes 6 y mes 12 en el subgrupo con paquimetría <475 µm (p= 0,013 y p=0,011) y en el mes 6 en el subgrupo con grado de queratocono I (p=0,046) y en el subgrupo con edad <32 años (p=0,038). A los 12 meses, el cambio del CKI respecto al nivel basal fue estadísticamente significativo en el grupo control con paquimetría <475 µm, con un aumento medio del CKI de 0,02 (IC95% -0,01; -0,03) (p=0,004). La evolución en el tiempo del CKI, tanto en el grupo tratamiento como en el grupo control con paquimetría <475 µm, fue estadísticamente significativa (p=0,014 y p=0,030 respectivamente), al igual que en el grupo de tratamiento con grado de queratocono II-III (p=0,001) (Tabla 34).

En el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento y en el 63,30% de los ojos en el grupo control el CKI disminuyó o permaneció estable a los 12 meses de seguimiento.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del CKI a los 12 meses fue de -0,01 (IC 95% -0,02; -0,00) una vez ajustada por CKI basal, edad y grado de queratocono y de -0,02 (IC 95% -0,04; -0,00) para el grupo con paquimetría <475µm (Tabla 39).

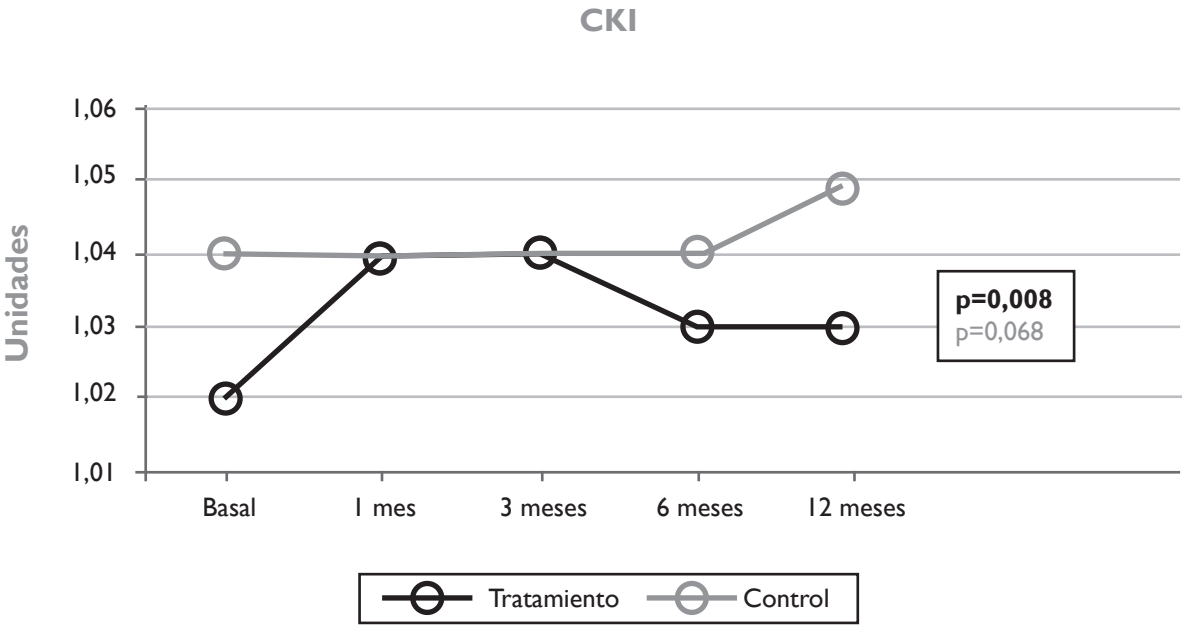


Figura 53. Evolución en el tiempo del CKI en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 34. Cambio en el tiempo del CKI y cambio en el tiempo del CKI estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
CKI						
Basal		1,02 (0,06)	1,04 (0,05)			
1 mes		1,04 (0,07)	1,04 (0,06)	0,02 (0,01)	0,00 (0,00)	0,347
3 meses		1,04 (0,06)	1,04 (0,06)	0,02 (0,00)	0,00 (0,00)	0,787
6 meses		1,03 (0,05)	1,04 (0,06)	0,01 (0,00)	0,00 (0,00)	0,018
12 meses		1,03 (0,05)	1,05 (0,06)	0,01 (0,00)	0,01 (0,00)*	0,036
p ₁		0,008	0,068			
CKI estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	1,01 (0,04)	1,01 (0,03)			
	1 mes	1,01 (0,06)	1,02 (0,04)	0,00 (0,01)	0,01 (0,00)	0,644
	3 meses	1,01 (0,04)	1,02 (0,04)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	0,265
	6 meses	1,01 (0,04)	1,02 (0,04)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	0,046
	12 meses	1,00 (0,04)	1,02 (0,04)	-0,01 (0,00)	0,01 (0,01)	0,057
p ₁		0,392	0,145			
Grado II y III	Basal	1,05 (0,06)	1,06 (0,06)			
	1 mes	1,07 (0,06)	1,07 (0,08)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,169
	3 meses	1,06 (0,06)	1,06 (0,07)	0,01 (0,01)	0,00 (0,01)	0,264
	6 meses	1,05 (0,06)	1,07 (0,07)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	0,157
	12 meses	1,05 (0,05)	1,07 (0,07)	0,00 (0,01)	0,02 (0,01)	0,258
p ₁		0,001	0,216			
CKI estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	1,04 (0,05)	1,05 (0,05)			
	1 mes	1,06 (0,06)	1,06 (0,07)	0,02 (0,01)	0,01 (0,01)	0,416
	3 meses	1,04 (0,05)	1,06 (0,06)	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	0,707
	6 meses	1,04 (0,05)	1,07 (0,06)	0,00 (0,00)	0,02 (0,01)	0,013
	12 meses	1,04 (0,05)	1,07 (0,06)	0,00 (0,00)	0,02 (0,01)*	0,011
p ₁		0,014	0,030			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	1,00 (0,06)	1,00 (0,04)			
	1 mes	1,00 (0,07)	1,00 (0,04)	0,01 (0,01)	0,00 (0,00)	0,864
	3 meses	1,00 (0,06)	1,00 (0,04)	0,01 (0,01)	0,00 (0,00)	0,065
	6 meses	0,99 (0,05)	1,00 (0,04)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,554
	12 meses	0,99 (0,04)	1,00 (0,04)	0,00 (0,01)	0,00 (0,00)	0,755
p ₁		0,421	0,183			
CKI estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	1,01 (0,05)	1,04 (0,06)			
	1 mes	1,03 (0,07)	1,06 (0,08)	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	0,835
	3 meses	1,03 (0,06)	1,05 (0,06)	0,01 (0,01)	0,01 (0,00)	0,695
	6 meses	1,01 (0,05)	1,06 (0,07)	-0,01 (0,00)	0,02 (0,01)	0,038
	12 meses	1,01 (0,05)	1,06 (0,07)	0,00 (0,01)	0,01 (0,01)	0,114
p ₁		0,083	0,247			
Edad ≥ 32 años	Basal	1,04 (0,06)	1,03 (0,05)			
	1 mes	1,05 (0,06)	1,03 (0,05)	0,01 (0,01)	0,00 (0,00)	0,105
	3 meses	1,05 (0,05)	1,03 (0,06)	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	>0,999
	6 meses	1,04 (0,06)	1,03 (0,05)	0,00 (0,00)	0,01 (0,00)	0,277
	12 meses	1,04 (0,06)	1,04 (0,06)	0,00 (0,00)	0,01 (0,01)	0,193
p ₁		0,132	0,409			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).

p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ ÍNDICE DE ASIMETRÍA EN ELEVACIÓN:

La diferencia del IHA basal con cada una de las visitas entre ambos grupos y los cambios registrados a los 12 meses en ambos grupos no fueron estadísticamente significativos. La evolución en el tiempo de ambos grupos tampoco fue estadísticamente significativa (Figura 54).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el mes 3 en el subgrupo con grado de queratocono I y con paquimetría $\geq 475 \mu\text{m}$ ($p=0,037$ y $p=0,034$ respectivamente), y en el mes 1 y mes 6 en el subgrupo con edad ≥ 32 años ($p=0,037$ y $p=0,040$ respectivamente). A los 12 meses no se encontraron cambios estadísticamente significativos respecto al IHA basal en ninguno de los subgrupos. La evolución en el tiempo de ambos grupos no fue estadísticamente significativa en ninguno de los subgrupos, excepto en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono I ($p=0,045$) (Tabla 35).

A los 12 meses, en el 56,70% de los ojos del grupo de tratamiento el IHA permaneció estable o disminuyó, a diferencia del grupo control donde el IHA permaneció estable o disminuyó en el 36,70% de los ojos.

En el IHA a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 39).

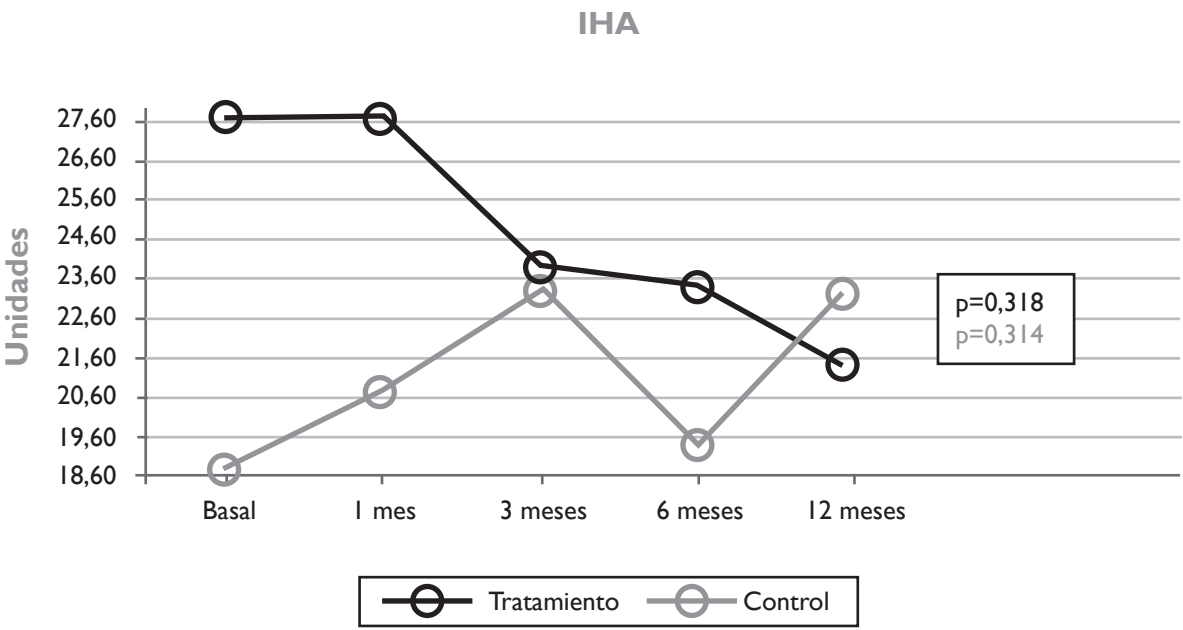


Figura 54. Evolución en el tiempo del IHA en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 35. Cambio en el tiempo del IHA y cambio en el tiempo del IHA estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ²
IHA						
	Basal	27,61 (21,19)	18,81 (15,23)			
	1 mes	27,82 (19,33)	20,66 (17,42)	0,21 (3,69)	1,84 (2,33)	0,710
	3 meses	24,09 (18,76)	23,41 (16,36)	-3,51 (4,36)	4,56 (3,04)	0,134
	6 meses	23,41 (16,36)	19,61 (14,09)	-4,19 (4,09)	0,80 (1,79)	0,268
	12 meses	21,48 (14,24)	23,27 (21,58)	-6,12 (4,25)	4,46 (3,29)	0,054
	p ¹	0,318	0,314			
IHA estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	28,57 (22,68)	17,69 (14,64)			
	1 mes	26,65 (14,19)	20,45 (16,88)	-1,93 (5,21)	12,75 (3,82)	0,475
	3 meses	16,29 (14,87)	21,04 (15,14)	-12,28 (5,98)	3,35 (3,93)	0,037
	6 meses	22,78 (15,24)	15,15 (13,63)	-5,79 (7,66)	-2,55 (2,52)	0,690
	12 meses	15,14 (9,68)	22,07 (23,69)	-13,43 (6,76)	4,38 (5,69)	0,053
	p ¹	0,045	0,323			
Grado II y III	Basal	26,64 (20,34)	19,93 (16,23)			
	1 mes	28,99 (23,87)	20,87 (18,54)	2,35 (5,36)	0,93 (2,77)	0,817
	3 meses	31,89 (19,43)	25,70 (24,34)	5,25 (5,67)	5,77 (4,75)	0,945
	6 meses	24,05 (17,92)	24,07 (13,52)	-2,59 (3,19)	4,14 (2,31)	0,098
	12 meses	27,83 (15,51)	24,48 (20,02)	1,19 (4,63)	4,55 (3,53)	0,568
	p ¹	0,526	0,493			
IHA estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 μm	Basal	26,00 (17,21)	22,38 (14,82)			
	1 mes	26,31 (20,42)	22,88 (18,00)	0,31 (4,32)	0,50 (2,89)	0,972
	3 meses	27,05 (19,28)	26,83 (21,28)	1,05 (4,78)	4,45 (4,14)	0,600
	6 meses	23,30 (15,89)	21,96 (14,50)	-2,70 (3,50)	-0,43 (2,38)	0,606
	12 meses	20,65 (13,05)	22,85 (19,00)	-5,35 (4,19)	0,47 (3,35)	0,295
	p ¹	0,429	0,623			
Paquimetría $\geq 475 \mu\text{m}$	Basal	32,03 (30,67)	12,65 (14,53)			
	1 mes	31,95 (16,42)	16,81 (16,47)	-0,08 (7,64)	4,16 (4,00)	0,603
	3 meses	15,95 (15,46)	17,38 (16,99)	-16,08 (8,76)	4,74 (4,42)	0,034
	6 meses	23,72 (18,74)	15,55 (12,99)	-8,30 (12,44)	2,91 (2,66)	0,321
	12 meses	23,77 (17,91)	24,01 (26,46)	-8,25 (11,61)	11,36 (6,56)	0,135
	p ¹	0,291	0,190			
IHA estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	27,06 (18,90)	20,69 (15,92)			
	1 mes	36,43 (20,94)	21,94 (20,77)	9,37 (5,76)	1,24 (4,13)	0,262
	3 meses	25,30 (23,13)	23,69 (17,19)	-1,76 (6,31)	3,00 (4,51)	0,545
	6 meses	28,73 (16,94)	18,34 (14,53)	1,67 (5,82)	-2,36 (2,74)	0,537
	12 meses	26,61 (16,46)	26,63 (25,01)	-0,45 (5,13)	5,94 (6,04)	0,428
	p ¹	0,230	0,378			
Edad ≥ 32 años	Basal	28,09 (23,62)	17,17 (14,91)			
	1 mes	20,28 (14,57)	19,54 (14,50)	-7,81 (3,89)	2,37 (2,57)	0,037
	3 meses	23,04 (14,64)	23,09 (22,83)	-5,05 (6,20)	5,92 (4,21)	0,154
	6 meses	18,76 (14,80)	20,72 (14,07)	-9,33 (5,57)	3,56 (2,20)	0,040
	12 meses	17,00 (10,56)	20,34 (18,42)	-11,09 (6,48)	3,18 (3,36)	0,060
	p ¹	0,204	0,479			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ ÍNDICE DE DESCENTRAMIENTO POR ELEVACIÓN:

Al comparar el IHD basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, en el grupo de tratamiento el IHD disminuyó de media respecto al valor basal 0,01 (IC95% 0,02; 0,00) ($p=0,044$). La evolución en el tiempo del grupo de tratamiento alcanzó una significación estadística de $p=0,001$, a diferencia del grupo control (Figura 55).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el mes 1 en el subgrupo con edad <32 años, donde el grupo de tratamiento tuvo un incremento en el IHD de 0,01 (EE_M 0,01) y el grupo control un descenso de 0,01 (EE_M 0,01) ($p=0,044$). Esta diferencia estadísticamente significativa también se encontró en el subgrupo con grado de queratocono II-III ($p=0,018$). La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento excepto en los subgrupos con grado de queratocono II-III y con edad ≥ 32 años (Tabla 36).

En el 73,30% de los ojos del grupo de tratamiento y en el 66,70% en el grupo control, el IHD permaneció estable o disminuyó a los 12 meses del tratamiento.

En el IHD a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 39).

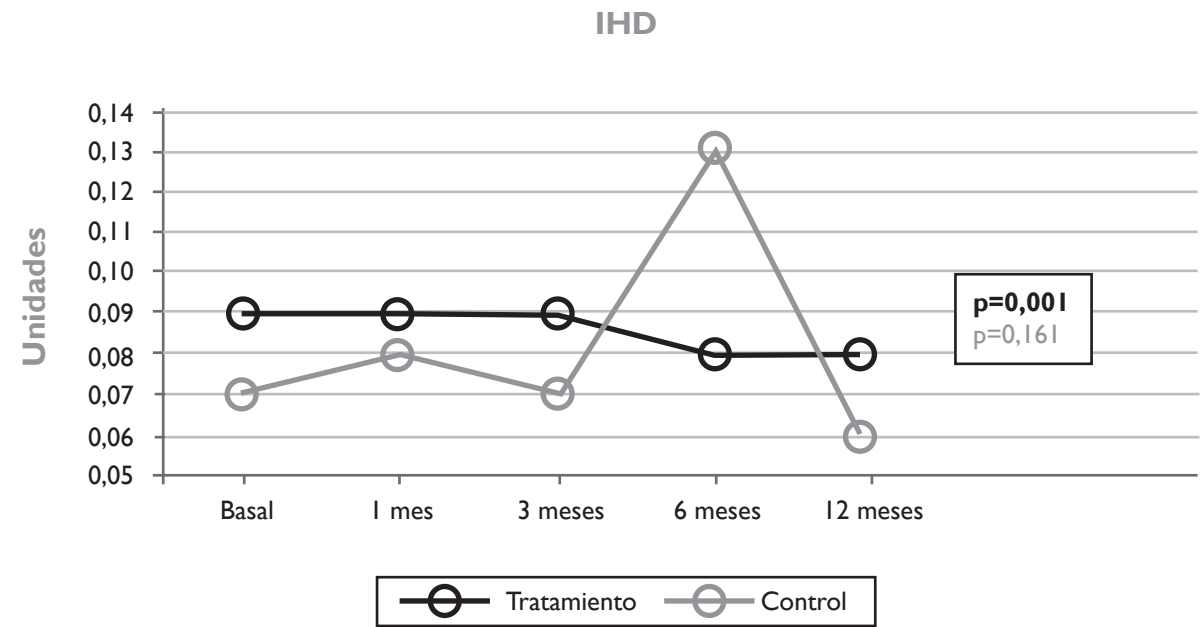


Figura 55. Evolución en el tiempo del IHD en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 36. Cambio en el tiempo del IHD y cambio en el tiempo del IHD estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
IHD						
Basal		0,09 (0,06)	0,07 (0,06)			
1 mes		0,09 (0,07)	0,08 (0,13)	0,01 (0,00)	0,01 (0,02)	0,840
3 meses		0,09 (0,06)	0,07 (0,07)	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	0,889
6 meses		0,08 (0,06)	0,13 (0,21)	-0,01 (0,00)	0,06 (0,04)	0,084
12 meses		0,08 (0,06)	0,06 (0,04)	-0,01 (0,00)*	-0,01 (0,01)	0,755
p ₁		0,001	0,161			
IHD estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	0,09 (0,06)	0,08 (0,05)			
	1 mes	0,10 (0,08)	0,11 (0,18)	0,01 (0,01)	0,03 (0,05)	0,293
	3 meses	0,08 (0,07)	0,09 (0,09)	0,00 (0,00)	0,01 (0,02)	0,291
	6 meses	0,07 (0,06)	0,16 (0,29)	-0,01 (0,00)	0,08 (0,07)	0,293
	12 meses	0,08 (0,07)	0,06 (0,04)	-0,01 (0,01)	-0,02 (0,01)	0,272
	p ₁	0,006	0,340			
Grado II y III	Basal	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)			
	1 mes	0,10 (0,06)	0,06 (0,06)	0,00 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,018
	3 meses	0,10 (0,06)	0,07 (0,06)	0,01 (0,00)	0,00 (0,01)	0,064
	6 meses	0,09 (0,06)	0,10 (0,08)	-0,01 (0,00)	0,03 (0,02)	0,059
	12 meses	0,09 (0,06)	0,06 (0,05)	-0,01 (0,00)	0,00 (0,01)	0,088
	p ₁	0,125	0,137			
IHD estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	0,09 (0,06)	0,08 (0,05)			
	1 mes	0,09 (0,07)	0,11 (0,16)	0,00 (0,00)	0,03 (0,04)	0,470
	3 meses	0,09 (0,07)	0,10 (0,08)	0,00 (0,00)	0,02 (0,02)	0,364
	6 meses	0,08 (0,05)	0,13 (0,16)	-0,01 (0,00)	0,05 (0,04)	0,112
	12 meses	0,08 (0,06)	0,07 (0,05)	-0,01 (0,00)	-0,01 (0,01)	0,932
	p ₁	0,021	0,339			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	0,10 (0,06)	0,06 (0,06)			
	1 mes	0,11 (0,08)	0,04 (0,05)	0,02 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,095
	3 meses	0,10 (0,07)	0,04 (0,04)	0,00 (0,00)	-0,02 (0,02)	0,270
	6 meses	0,08 (0,05)	0,13 (0,28)	-0,01 (0,00)	0,07 (0,08)	0,405
	12 meses	0,09 (0,05)	0,04 (0,04)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,650
	p ₁	0,013	0,317			
IHD estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	0,09 (DE 0,06)	0,07 (DE 0,06)			
	1 mes	0,10 (DE 0,07)	0,06 (DE 0,05)	0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,044
	3 meses	0,09 (DE 0,07)	0,07 (DE 0,09)	0,00 (0,00)	0,01 (0,02)	0,551
	6 meses	0,07 (DE 0,05)	0,07 (DE 0,06)	-0,01 (0,00)	0,01 (0,02)	0,251
	12 meses	0,08 (DE 0,07)	0,06 (DE 0,04)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,677
	p ₁	0,003	0,454			
Edad ≥ 32 años	Basal	0,09 (DE 0,06)	0,07 (DE 0,06)			
	1 mes	0,10 (DE 0,07)	0,11 (DE 0,17)	0,01 (0,01)	0,04 (0,04)	0,516
	3 meses	0,10 (DE 0,06)	0,07 (DE 0,06)	0,00 (0,00)	0,00 (0,01)	0,552
	6 meses	0,09 (DE 0,06)	0,18 (DE 0,28)	0,00 (0,00)	0,10 (0,07)	0,129
	12 meses	0,09 (DE 0,06)	0,07 (DE 0,05)	-0,01 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,924
	p ₁	0,145	0,173			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ RADIO MÍNIMO:

Al comparar el Rmin basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el mes 6 y mes 12. En el mes 6 el Rmin en el grupo de tratamiento aumentó de media 0,08 (EE_M 0,03) y en el grupo control descendió 0,06 (EE_M 0,05) (p=0,020). Y en el mes 12, en el grupo de tratamiento aumentó 0,07 (EE_M 0,04) y en el grupo control descendió 0,12 (EE_M 0,05) (p=0,005). Sin embargo, el cambio del Rmin a los 12 meses respecto al valor basal sólo fue estadísticamente significativo en el grupo control, con un descenso medio de 0,12 (IC95% 0,24; 0,01) (p=0,032). La evolución en el tiempo del grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa (p=0,000), a diferencia del grupo control (Figura 56).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el mes 12 en el subgrupo con grado de queratocono II-III (p=0,011) y en el mes 6 y 12 entre ambos grupos en los subgrupos con paquimetría <475 µm y edad ≥32 años (p=0,040, p=0,008, p=0,036 y p=0,006 respectivamente). A los 12 meses el cambio del Rmin respecto a su valor basal fue estadísticamente significativo en el grupo control con grado de queratocono I, con un descenso medio de 0,15 (IC95% 0,27; 0,03) (p=0,019); y en el grupo control con paquimetría <475 µm con un descenso medio de 0,18 (IC95% 0,36; 0,01) (p=0,037). La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento excepto en el subgrupo con grado de queratocono I y con paquimetría ≥475 µm (Tabla 37).

El Rmin permaneció estable o aumentó a los 12 meses de seguimiento en el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde en el 46,70% de los ojos el Rmin permaneció estable o aumentó.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del Rmin a los 12 meses fue de 0,19 (IC 95% 0,05; 0,33) una vez ajustada por Rmin basal, edad y grado de queratocono y de 0,24 (IC 95% 0,03; 0,44) para el grupo con edad ≥32 años (Tabla 39).

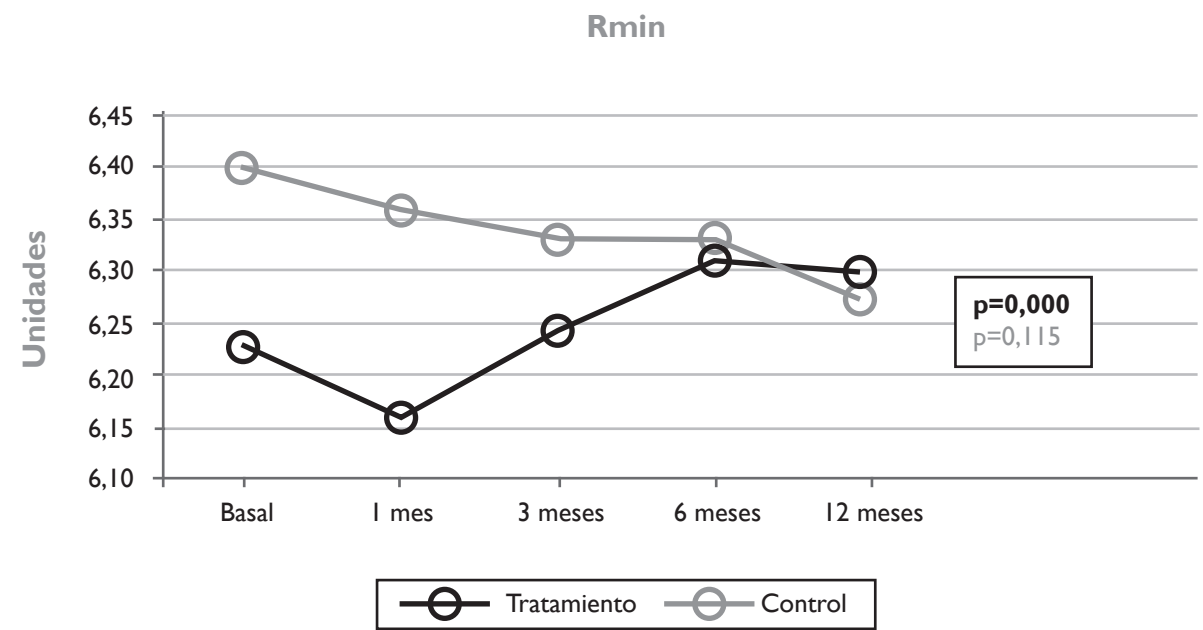


Figura 56. Evolución en el tiempo del Rmin en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 37. Cambio en el tiempo de Rmin y cambio en el tiempo del Rmin estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ²
Rmin						
Basal		6,23(0,54)	6,40(0,65)			
1 mes		6,16(0,56)	6,36(0,66)	-0,07 (0,04)	-0,03 (0,03)	0,460
3 meses		6,24(0,56)	6,33(0,67)	0,01 (0,04)	-0,06 (0,05)	0,254
6 meses		6,31(0,54)	6,33(0,68)	0,08 (0,03)	-0,06 (0,05)	0,020
12 meses		6,30(0,58)	6,27(0,72)	0,07 (0,04)	-0,12 (0,05)*	0,005
p ¹		0,000	0,115			
Rmin estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	6,39 (0,53)	6,62 (0,63)			
	1 mes	6,35 (0,55)	6,59 (0,64)	-0,04 (0,04)	-0,03 (0,02)	0,787
	3 meses	6,44 (0,58)	6,55 (0,67)	0,05 (0,04)	-0,07 (0,08)	0,216
	6 meses	6,46 (0,53)	6,54 (0,70)	0,07 (0,03)	-0,08 (0,08)	0,089
	12 meses	6,47 (0,63)	6,52 (0,73)	0,08 (0,06)	-0,10 (0,10)	0,120
p ¹		0,063	0,483			
Grado II y III	Basal	6,07 (0,53)	6,18 (0,60)			
	1 mes	5,90 (0,51)	6,14 (0,62)	-0,10 (0,07)	-0,03 (0,07)	0,500
	3 meses	6,04 (0,48)	6,11 (0,61)	-0,04 (0,08)	-0,06 (0,04)	0,762
	6 meses	6,16 (0,53)	6,13 (0,62)	0,09 (0,06)	-0,04 (0,06)	0,131
	12 meses	6,14 (0,48)	6,03 (0,65)	0,06 (0,06)	-0,15 (0,06)*	0,011
p ¹		0,015	0,112			
Rmin estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	6,23 (0,58)	6,24 (0,56)			
	1 mes	6,16 (0,59)	6,21 (0,59)	-0,06 (0,05)	-0,02 (0,05)	0,570
	3 meses	6,26 (0,54)	6,14 (0,61)	0,03 (0,05)	-0,10 (0,07)	0,130
	6 meses	6,32 (0,55)	6,15 (0,60)	0,10 (0,04)	-0,08 (0,08)	0,040
	12 meses	6,31 (0,60)	6,05 (0,63)	0,08 (0,05)	-0,18 (0,08)*	0,008
p ¹		0,007	0,092			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	6,24 (0,50)	6,68 (0,71)			
	1 mes	6,15 (0,50)	6,63 (0,71)	-0,09 (0,04)	-0,05 (0,02)	0,408
	3 meses	6,18 (0,65)	6,67 (0,65)	-0,06 (0,07)	-0,01 (0,04)	0,480
	6 meses	6,27 (0,56)	6,65 (0,72)	0,03 (0,03)	-0,02 (0,03)	0,206
	12 meses	6,29 (0,55)	6,66 (0,74)	0,05 (0,04)	-0,02 (0,04)	0,188
p ¹		0,066	0,711			
Rmin estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	6,37 (0,54)	6,41 (0,82)			
	1 mes	6,20 (0,57)	6,38 (0,84)	-0,16 (0,07)	-0,03 (0,07)	0,178
	3 meses	6,32 (0,61)	6,35 (0,83)	-0,05 (0,07)	-0,06 (0,04)	0,944
	6 meses	6,41 (0,54)	6,36 (0,85)	0,04 (0,05)	-0,05 (0,07)	0,281
	12 meses	6,38 (0,65)	6,32 (0,91)	0,02 (0,06)	-0,09 (0,08)	0,293
p ¹		0,008	0,560			
Edad ≥ 32 años	Basal	6,11 (0,55)	6,39 (0,48)			
	1 mes	6,12 (0,56)	6,35 (0,48)	0,01 (0,03)	-0,04 (0,03)	0,247
	3 meses	6,17 (0,52)	6,32 (0,52)	0,06 (0,05)	-0,07 (0,08)	0,179
	6 meses	6,22 (0,55)	6,32 (0,52)	0,11 (0,03)	-0,07 (0,07)	0,036
	12 meses	6,23 (0,51)	6,23 (0,54)	0,12 (0,05)*	-0,15 (0,08)	0,006
p ¹		0,049	0,252			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).

p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA DE QUERATOCONO:

Al comparar la TKC basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. El cambio a los 12 meses respecto a la TKC basal en cada grupo tampoco fue estadísticamente significativo. La evolución en el tiempo en el grupo tratamiento alcanzó una significación estadística de $p=0,000$. Los cambios registrados en el grupo control no tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Figura 57).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el mes 3 en el subgrupo con paquimetría $\geq 475 \mu\text{m}$ y con edad < 32 años ($p=0,040$ y $p=0,034$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la TKC a los 12 meses y el valor basal en cada subgrupo. La evolución en el tiempo de todos los subgrupos de tratamiento fue estadísticamente significativa, excepto en el subgrupo con grado de queratocono I (Tabla 38).

A los 12 meses, en el 90% de los ojos del grupo de tratamiento, la TKC permaneció estable o disminuyó, a diferencia del grupo control donde en el 80% de los ojos la TKC permaneció estable o disminuyó.

En la TKC a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 39).

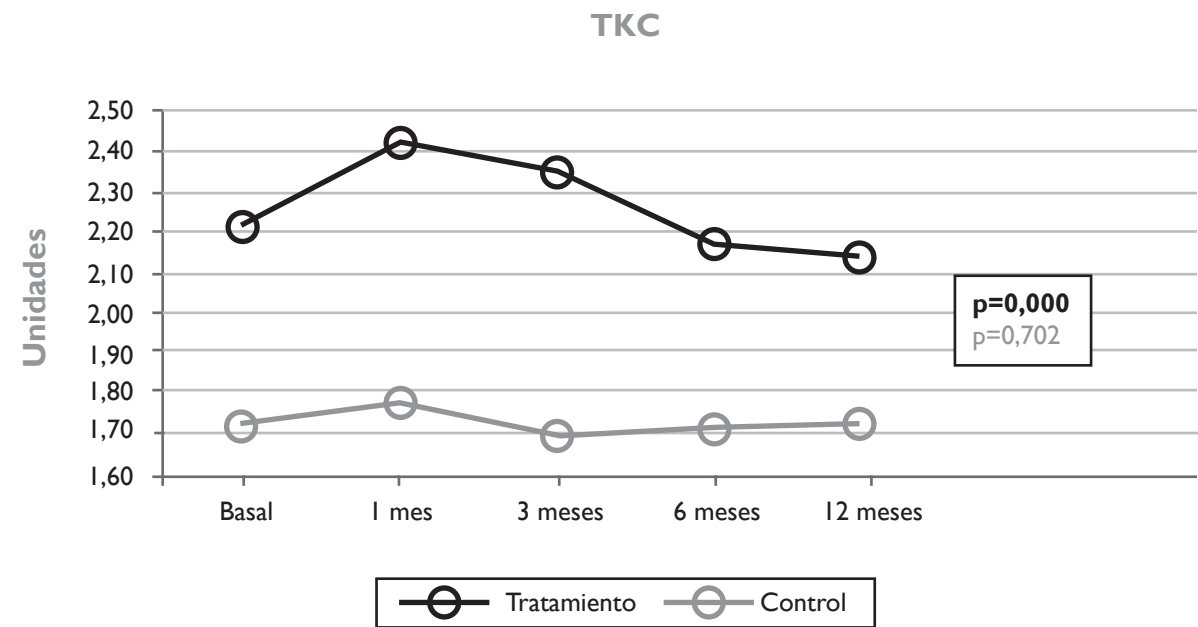


Figura 57. Evolución en el tiempo de la TKC en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 38. Cambio en el tiempo de la TKC y cambio en el tiempo de la TKC estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DE QUERATOCONO		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ²
TKC						
Basal		2,22 (0,95)	1,73 (1,07)			
1 mes		2,43 (0,92)	1,78 (0,99)	0,22 (0,07)	0,05 (0,06)	0,097
3 meses		2,35 (0,94)	1,70 (1,03)	0,13 (0,07)	-0,03 (0,10)	0,169
6 meses		2,17 (0,94)	1,72 (1,05)	-0,05 (0,06)	-0,02 (0,10)	0,767
12 meses		2,14 (0,92)	1,73 (1,05)	-0,08 (0,06)	0,00 (0,11)	0,528
p ¹		0,000	0,702			
TKC estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	1,97 (0,97)	1,70 (1,10)			
	1 mes	2,07 (0,96)	1,73 (1,10)	0,10 (0,09)	0,03 (0,03)	0,481
	3 meses	2,03 (0,95)	1,67 (1,06)	0,07 (0,08)	-0,03 (0,11)	0,484
	6 meses	1,97 (0,97)	1,67 (1,06)	0,00 (0,08)	-0,03 (0,11)	0,816
	12 meses	1,88 (0,94)	1,70 (1,10)	-0,09 (0,09)	0,00 (0,14)	0,605
	p ¹	0,195	0,753			
Grado II y III	Basal	2,47 (0,90)	1,77 (1,08)			
	1 mes	2,80 (0,73)	1,83 (0,92)	0,33 (0,12)	0,07 (0,13)	0,134
	3 meses	2,67 (0,84)	1,73 (1,03)	0,20 (0,11)	-0,03 (0,17)	0,246
	6 meses	2,37 (0,90)	1,77 (1,08)	-0,10 (0,07)	0,00 (0,16)	0,577
	12 meses	2,40 (0,85)	1,77 (1,05)	-0,07 (0,07)	0,00 (0,17)	0,716
	p ¹	0,000	0,842			
TKC estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	2,27 (0,87)	2,13 (0,88)			
	1 mes	2,43 (0,92)	2,16 (0,76)	0,16 (0,08)	0,03 (0,10)	0,303
	3 meses	2,36 (0,83)	2,07 (0,85)	0,09 (0,08)	-0,05 (0,15)	0,399
	6 meses	2,16 (0,86)	2,08 (0,87)	-0,11 (0,07)	-0,05 (0,15)	0,701
	12 meses	2,14 (0,86)	2,10 (0,86)	-0,13 (0,07)	-0,03 (0,17)	0,565
	p ¹	0,001	0,815			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	2,06 (1,21)	1,05 (1,06)			
	1 mes	2,44 (0,98)	1,14 (1,05)	0,38 (0,16)	0,09 (0,06)	0,076
	3 meses	2,31 (1,25)	1,04 (1,01)	0,25 (0,09)	0,00 (0,07)	0,040
	6 meses	2,19 (1,19)	1,09 (1,09)	0,13 (0,08)	0,05 (0,05)	0,376
	12 meses	2,12 (1,13)	1,09 (1,09)	0,06 (0,06)	0,05 (0,05)	0,824
	p ¹	0,016	0,331			
TKC estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	2,04 (0,95)	1,82 (1,14)			
	1 mes	2,25 (0,91)	1,75 (1,01)	0,21 (0,11)	-0,07 (0,10)	0,074
	3 meses	2,25 (0,97)	1,61 (1,15)	0,21 (0,10)	-0,21 (0,16)	0,034
	6 meses	1,96 (0,93)	1,64 (1,18)	-0,07 (0,07)	-0,18 (0,16)	0,551
	12 meses	2,00 (0,94)	1,61 (1,14)	-0,04 (0,08)	-0,21 (0,16)	0,338
	p ¹	0,011	0,334			
Edad ≥ 32 años	Basal	2,38 (0,96)	1,66 (1,04)			
	1 mes	2,59 (0,91)	1,81 (1,01)	0,22 (0,10)	0,16 (0,08)	0,625
	3 meses	2,44 (0,93)	1,78 (0,95)	0,06 (0,09)	0,13 (0,11)	0,658
	6 meses	2,34 (0,94)	1,78 (0,97)	-0,03 (0,09)	0,13 (0,11)	0,262
	12 meses	2,26 (0,91)	1,84 (0,99)	-0,11 (0,08)	0,19 (0,13)	0,054
	p ¹	0,012	0,317			

p¹: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p²: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 39. Índices topográficos de queratocono efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y ajustada por edad.

QUERATOMETRÍA Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
ISV			-5,03	-12,49; 2,42	0,182	-4,98	-12,61; 2,65	0,196
ISV	Paquimetría (µm)	<475	-5,80	-16,64; 5,04	0,286	-6,32	-17,68; 5,03	0,266
		≥475	-3,12	-8,18; 1,94	0,210	-3,93	-9,62; 1,77	0,162
	Edad (años)	<32	1,94	-10,28; 14,16	0,746	1,66	-11,66; 14,98	0,798
		≥32	-10,70	-19,71; -1,69	0,022	-10,17	-19,43; -0,91	0,033
IVA			-0,06	-0,15; 0,04	0,232	-0,06	-0,16; 0,04	0,238
IVA	Paquimetría (µm)	<475	-0,07	-0,21; 0,06	0,280	-0,08	-0,22; 0,06	0,264
		≥475	-0,02	-0,11; 0,08	0,715	-0,03	-0,13; 0,08	0,625
	Edad (años)	<32	0,02	-0,14; 0,19	0,770	0,01	-0,16; 0,19	0,884
		≥32	-0,13	-0,24; -0,02	0,017	-0,13	-0,24; -0,02	0,026
KI			-0,00	-0,03; 0,03	0,881	-0,00	-0,03; 0,03	0,903
KI	Paquimetría (µm)	<475	-0,01	-0,06; 0,03	0,528	-0,02	-0,06; 0,02	0,404
		≥475	0,02	-0,01; 0,04	0,156	0,03	-0,00; 0,05	0,056
	Edad (años)	<32	0,03	-0,02; 0,07	0,200	0,03	-0,02; 0,07	0,262
		≥32	-0,03	-0,07; 0,01	0,143	-0,03	-0,07; 0,01	0,204
CKI			-0,01	-0,02; -0,00	0,039	-0,01	-0,02; -0,00	0,041
CKI	Paquimetría (µm)	<475	-0,02	-0,04; -0,05	0,011	-0,02	-0,04; -0,00	0,012
		≥475	0,00	-0,01; 0,01	0,849	-0,00	-0,01; 0,01	0,844
	Edad (años)	<32	-0,02	-0,04; 0,05	0,129	-0,01	-0,03; 0,01	0,214
		≥32	-0,01	-0,02; 0,05	0,194	-0,01	-0,02; 0,01	0,201
IHA			-4,92	-14,08; 4,24	0,287	-4,38	-13,19; 4,42	0,323
IHA	Paquimetría (µm)	<475	-3,68	-13,16; 5,80	0,437	-1,22	-10,19; 7,75	0,784
		≥475	-6,54	-31,16; 18,08	0,581	-12,04	-38,17; 14,08	0,340
	Edad (años)	<32	-3,29	-18,78; 12,19	0,665	-2,52	-19,32; 14,28	0,759
		≥32	-6,00	-16,87; 4,88	0,269	-7,54	-17,98; 2,9	0,150
IHD			0,01	-0,01; 0,02	0,436	0,01	-0,01; 0,02	0,402
IHD	Paquimetría (µm)	<475	0,00	-0,02; 0,02	0,991	-0,00	-0,02; 0,02	0,934
		≥475	0,02	-0,01; 0,05	0,150	0,02	-0,01; 0,06	0,178
	Edad (años)	<32	0,01	-0,01; 0,02	0,528	0,00	-0,02; 0,02	0,701
		≥32	0,01	-0,019; 0,03	0,618	0,00	-0,02; 0,03	0,634
Rmin			0,20	0,06; 0,33	0,006	0,19	0,05; 0,33	0,009
Rmin	Paquimetría (µm)	<475	0,26	0,07; 0,46	0,009	0,25	0,05; 0,45	0,016
		≥475	0,09	-0,02; 0,21	0,113	0,11	-0,02; 0,24	0,101
	Edad (años)	<32	0,11	-0,09; 0,31	0,270	0,07	-0,14; 0,28	0,480
		≥32	0,25	0,05; 0,45	0,020	0,24	0,03; 0,44	0,026
TKC			-0,01	-0,25; 0,23	0,908	-0,00	-0,24; 0,24	0,997
TKC	Paquimetría (µm)	<475	-0,07	-0,41; 0,27	0,674	-0,07	-0,40; 0,25	0,642
		≥475	0,04	-0,14; 0,22	0,615	0,08	-0,12; 0,27	0,405
	Edad (años)	<32	0,20	-0,17; 0,58	0,281	0,23	-0,14; 0,61	0,210
		≥32	-0,20	-0,52; 0,11	0,196	-0,17	-0,51; 0,16	0,288

2.1.6. Parámetros de elevación

■ PUNTO MÁS ELEVADO DE LA CARA ANTERIOR CORNEAL MEDIDO EN EL ÁPEX:

Al comparar el punto más elevado en el ápex basal en la cara anterior corneal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, en el grupo de tratamiento la elevación en el ápex en la cara anterior disminuyó de media 3,17 µm (IC95% 5,30; 1,04) (p=0,005). La evolución en el tiempo en el grupo tratamiento fue estadísticamente significativa (p=0,001), a diferencia de los cambios registrados en el grupo control (Figura 58).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A los 12 meses el cambio del punto más elevado en el ápex en cara anterior respecto a su valor basal fue estadísticamente significativo en los subgrupos de tratamiento con grado II-III, paquimetría <475 µm y edad ≥32 años; en todos ellos se registró una disminución respecto al valor medio basal. La evolución en el tiempo de los subgrupos de tratamiento sólo alcanzó la significación estadística en los subgrupo con grado de queratocono II-III, paquimetría <475 µm y edad ≥32 años (p=0,009, p=0,001 y p=0,022 respectivamente) (Tabla 40).

A los 12 meses, en el 83,30% de los ojos en el grupo de tratamiento, el punto más elevado en el ápex de la cara anterior corneal disminuyó o permaneció estable, a diferencia del grupo control donde este parámetro permaneció estable o disminuyó en el 63,30% de los ojos.

En el punto más elevado de la cara anterior medido en el ápex a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 44).

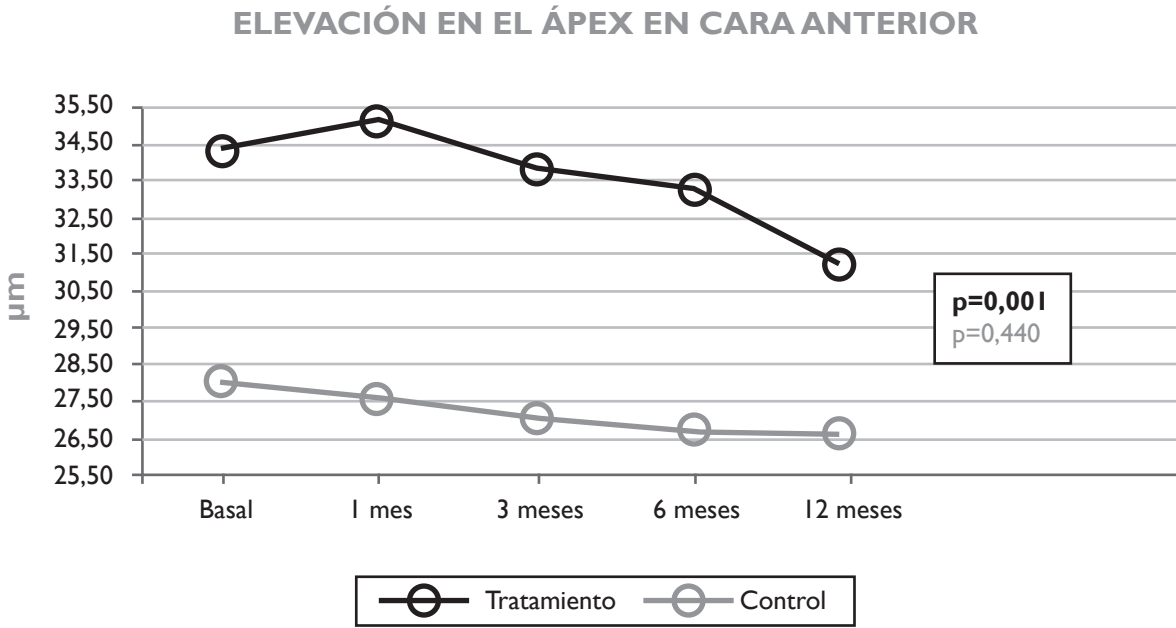


Figura 58. Evolución en el tiempo del punto más elevado de la cara anterior corneal medido en el ápex en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 40. Cambio en el tiempo del punto más elevado de la cara anterior corneal medido en el ápex y cambio en el tiempo de este parámetro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Elevación cara anterior ápex (µm)						
Basal		34,43 (19,87)	28,03 (15,93)			
1 mes		35,33 (19,28)	27,60 (15,82)	0,90 (0,83)	-0,43 (1,07)	0,331
3 meses		33,97 (20,98)	27,07 (14,74)	-0,47 (0,90)	-0,97 (1,22)	0,743
6 meses		33,40 (21,12)	26,67 (15,49)	-1,03 (0,94)	-1,37 (1,26)	0,832
12 meses		31,27 (19,39)	26,57 (14,85)	-3,17 (1,04)*	-1,47 (1,22)	0,294
p ₁		0,001	0,440			
Elevación cara anterior ápex estratificada por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	30,73 (23,67)	24,47 (14,50)			
	1 mes	31,93 (23,84)	23,87 (14,32)	1,20 (1,02)	-0,60 (0,86)	0,188
	3 meses	30,07 (24,47)	23,27 (13,44)	-0,67 (1,17)	-1,20 (1,38)	0,770
	6 meses	31,13 (24,89)	23,33 (14,78)	0,40 (1,46)	-1,13 (1,62)	0,487
	12 meses	29,20 (24,18)	23,47 (14,32)	-1,53 (1,15)	-1,00 (1,53)	0,783
p ₁		0,159	0,690			
Grado II y III	Basal	38,13 (15,11)	31,60 (16,98)			
	1 mes	38,73 (13,30)	31,33 (16,85)	0,60 (1,35)	-0,27 (2,01)	0,723
	3 meses	37,87 (16,76)	30,87 (15,44)	-0,27 (1,41)	-0,73 (2,06)	0,853
	6 meses	35,67 (17,14)	30,00 (15,97)	-2,47 (1,09)	-1,60 (1,98)	0,705
	12 meses	33,33 (13,59)	29,67 (15,20)	-4,80 (1,67)*	-1,93 (1,96)	0,274
p ₁		0,009	0,572			
Elevación cara anterior ápex estratificada por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	32,59 (16,26)	27,63 (14,95)			
	1 mes	34,27 (15,48)	27,05 (14,33)	1,68 (1,04)	-0,58 (1,54)	0,221
	3 meses	32,23 (17,84)	26,79 (13,26)	-0,36 (1,06)	-0,84 (1,80)	0,814
	6 meses	31,55 (18,09)	26,05 (13,80)	-1,05 (1,20)	-1,58 (1,68)	0,793
	12 meses	28,91 (15,03)	26,68 (13,21)	-3,68 (1,32)*	-0,95 (1,69)	0,205
p ₁		0,001	0,738			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	39,50 (28,32)	28,73 (18,25)			
	1 mes	38,25 (28,42)	28,55 (18,84)	-1,25 (1,00)	-0,18 (1,31)	0,551
	3 meses	38,75 (28,88)	27,55 (17,70)	-0,75 (1,83)	-1,18 (1,29)	0,845
	6 meses	38,50 (28,74)	27,73 (18,75)	-1,00 (1,35)	-1,00 (1,93)	1,000
	12 meses	37,75 (28,54)	26,36 (18,03)	-1,75 (1,41)	-2,36 (1,68)	0,794
p ₁		0,687	0,295			
Elevación cara anterior ápex estratificada por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	30,71 (23,10)	27,29 (15,22)			
	1 mes	32,21 (23,51)	27,21 (16,50)	1,50 (1,04)	-0,07 (1,55)	0,408
	3 meses	31,79 (24,51)	26,79 (16,26)	1,07 (1,40)	-0,50 (1,50)	0,450
	6 meses	30,93 (25,09)	25,79 (16,37)	0,21 (1,60)	-1,50 (1,58)	0,454
	12 meses	29,64 (24,29)	24,36 (16,00)	-1,07 (1,00)	-2,93 (1,47)	0,306
p ₁		0,282	0,145			
Edad ≥ 32 años	Basal	37,69 (16,63)	28,69 (17,00)			
	1 mes	38,06 (14,91)	27,94 (15,75)	0,38 (1,29)	-0,75 (1,53)	0,578
	3 meses	35,88 (17,96)	27,31 (13,82)	-1,81 (1,09)	-1,38 (1,92)	0,844
	6 meses	35,56 (17,51)	27,44 (15,18)	-2,13 (1,03)	-1,25 (1,95)	0,695
	12 meses	32,69 (14,53)	28,50 (13,99)	-5,00 (1,64)*	-0,19 (1,88)	0,063
p ₁		0,022	0,697			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ PUNTO MÁS ELEVADO DE LA CARA ANTERIOR CORNEAL MEDIDO EN EL PUNTO MÁS FINO:

Al comparar el punto más elevado basal de la cara anterior corneal medido en el punto más fino con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco los cambios a los 12 meses respecto al valor basal en ambos grupos alcanzaron la significación estadística, al igual que la evolución en el tiempo (Figura 59).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. A los 12 meses, el punto más elevado de la cara anterior corneal medido en el punto más fino en el grupo de tratamiento con edad ≥32 años tuvo un descenso medio de 3,00 µm (IC95% 5,33; 0,67) (p=0,015). Los cambios registrados en el tiempo en todos los subgrupos no fueron estadísticamente significativos (Tabla 41).

En el 63,30% de los ojos del grupo de tratamiento la elevación en el punto más fino de la cara anterior corneal permaneció estable o disminuyó a los 12 meses, a diferencia del grupo control donde este parámetro permaneció estable o disminuyó en el 43,30% de los ojos.

En el punto más elevado de la cara anterior medido en el punto más fino a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 44).

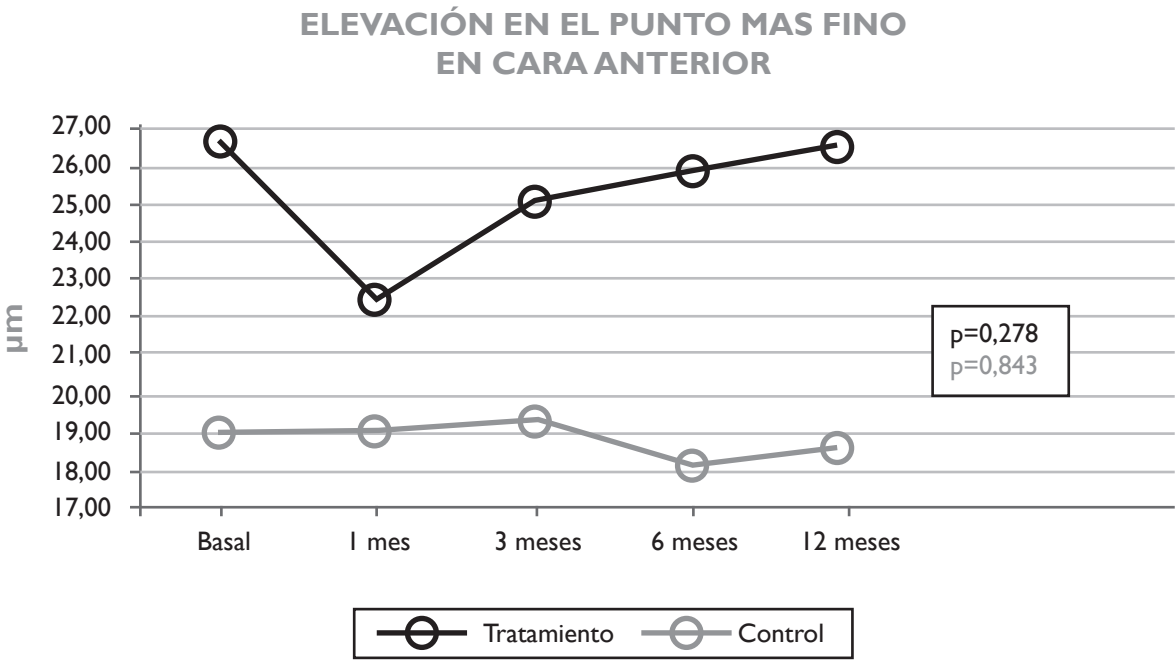


Figura 59. Evolución en el tiempo del punto más elevado de la cara anterior medido en el punto más fino de la cara anterior corneal en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 41. Cambio en el tiempo del punto más elevado de la cara anterior medido en el punto más fino de la cara anterior corneal y cambio en el tiempo de este parámetro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Elevación cara anterior punto más fino (µm)						
Basal		26,73 (19,20)	18,97 (13,19)			
1 mes		22,47 (14,38)	19,10 (13,26)	-4,27 (2,37)	0,13 (1,03)	0,094
3 meses		25,03 (21,81)	19,33 (12,77)	-1,70 (1,73)	0,37 (1,45)	0,363
6 meses		25,87 (19,98)	18,13 (15,52)	-0,87 (1,12)	-0,83 (2,06)	0,989
12 meses		26,60 (22,21)	18,57 (14,97)	-0,13 (2,08)	-0,40 (2,13)	0,929
p ₁		0,278	0,843			
Elevación cara anterior punto más fino estratificada por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	26,40 (23,36)	16,87 (10,51)			
	1 mes	18,87 (12,49)	17,33 (11,25)	-7,53 (4,13)	0,47 (1,29)	0,075
	3 meses	22,80 (24,34)	18,13 (13,15)	-3,60 (1,49)	1,27 (2,51)	0,107
	6 meses	26,13 (24,42)	13,80 (15,65)	-0,27 (1,82)	-3,07 (3,78)	0,510
	12 meses	28,00 (28,53)	14,87 (16,02)	1,60 (4,00)	-2,00 (3,88)	0,524
p ₁		0,139	0,486			
Grado II y III	Basal	27,07 (14,76)	21,07 (15,51)			
	1 mes	26,07 (15,64)	20,87 (15,20)	-1,00 (2,16)	-0,20 (1,63)	0,770
	3 meses	27,27 (19,55)	20,53 (12,72)	0,20 (3,11)	-0,53 (1,50)	0,833
	6 meses	25,60 (15,18)	22,47 (14,61)	-1,47 (1,33)	1,40 (1,62)	0,183
	12 meses	25,20 (14,27)	22,27 (13,36)	-1,87 (1,25)	1,20 (1,82)	0,175
p ₁		0,722	0,568			
Elevación cara anterior punto más fino estratificada por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	25,27 (13,26)	20,26 (14,08)			
	1 mes	23,36 (14,84)	20,11 (14,15)	-1,91 (1,62)	-0,16 (1,44)	0,431
	3 meses	23,41 (17,06)	20,79 (13,38)	-1,86 (2,31)	0,53 (2,30)	0,470
	6 meses	24,00 (14,92)	21,95 (13,59)	-1,27 (1,30)	1,68 (1,68)	0,165
	12 meses	25,50 (20,17)	22,16 (12,02)	0,23 (2,79)	1,89 (1,87)	0,634
p ₁		0,676	0,562			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	30,75 (31,22)	16,73 (11,81)			
	1 mes	20,00 (13,66)	17,36 (12,01)	-10,75 (7,57)	0,64 (1,36)	0,102
	3 meses	29,50 (32,66)	16,82 (11,83)	-1,25 (1,52)	0,09 (0,34)	0,333
	6 meses	31,00 (30,74)	11,55 (17,04)	0,25 (2,28)	-5,18 (4,69)	0,368
	12 meses	29,63 (28,44)	12,36 (17,97)	-1,13 (1,72)	-4,36 (4,74)	0,583
p ₁		0,222	0,307			
Elevación cara anterior punto más fino estratificada por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	25,50 (23,33)	19,21 (14,05)			
	1 mes	20,21 (12,49)	18,57 (13,33)	-5,29 (4,53)	-0,64 (2,03)	0,358
	3 meses	22,71 (24,41)	17,93 (13,03)	-2,79 (1,28)	-1,29 (1,69)	0,485
	6 meses	26,86 (24,82)	18,79 (13,67)	1,36 (1,48)	-0,43 (2,14)	0,499
	12 meses	28,64 (29,04)	17,43 (12,09)	3,14 (4,20)	-1,79 (2,01)	0,299
p ₁		0,240	0,597			
Edad ≥ 32 años	Basal	27,81 (15,45)	18,75 (12,86)			
	1 mes	24,44 (15,99)	19,56 (13,62)	-3,38 (2,16)	0,81 (0,79)	0,079
	3 meses	27,06 (19,84)	20,56 (12,84)	-0,75 (3,08)	1,81 (2,27)	0,508
	6 meses	25,00 (15,367)	17,56 (17,40)	-2,81 (1,52)	-1,19 (3,46)	0,670
	12 meses	24,81 (14,68)	19,56 (17,45)	-3,00 (1,09)*	0,81 (3,62)	0,322
p ₁		0,383	0,698			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ PUNTO MÁS ELEVADO DE LA CARA POSTERIOR CORNEAL MEDIDO EN EL ÁPEX:

Al comparar el punto más elevado basal de la cara posterior corneal medido en el ápex con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. No se encontraron cambios estadísticamente significativos entre el punto más elevado en el ápex en cara posterior y su valor basal a los 12 meses en ninguno de ambos grupos. La evolución en el tiempo tampoco fue estadísticamente significativa (Figura 60).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en la visita del mes 1 en el subgrupo con paquimetría ≥475 µm. En el grupo de tratamiento se halló una disminución de 8,13 µm (EE_M 3,30) y en el grupo control un aumento de 0,55 µm (EE_M 1,89) (p=0,026). El único subgrupo cuya evolución fue estadísticamente significativa fue el subgrupo con paquimetría ≥475 µm (p=0,038) (Tabla 42).

Al final del seguimiento, el punto más elevado de la cara posterior medido en el ápex fue menor o permaneció estable en el 53,30% de los ojos del grupo de tratamiento y en el 50,00% de los ojos del grupo control.

En el punto más elevado de la cara posterior medido en el ápex a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 44).

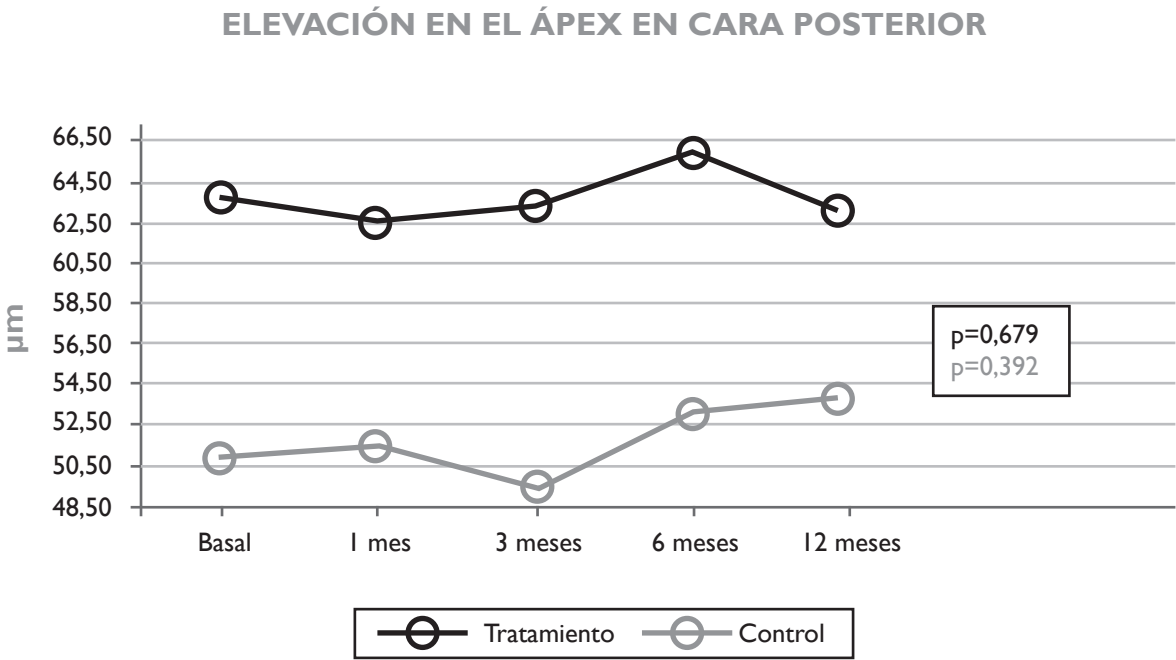


Figura 60. Evolución en el tiempo del punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el ápex en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 42. Cambio en el tiempo del punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el ápex y cambio en el tiempo de este parámetro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Elevación cara posterior ápex (µm)						
Basal		63,90 (34,12)	51,03 (34,18)			
1 mes		62,67 (33,88)	51,67 (35,88)	-1,23 (2,38)	0,63 (2,04)	0,554
3 meses		63,23 (33,56)	49,57 (33,63)	-0,67 (2,46)	-1,47 (3,67)	0,857
6 meses		65,97 (34,08)	53,20 (36,18)	2,07 (2,27)	2,17 (2,49)	0,976
12 meses		63,27 (32,36)	53,93 (36,14)	-0,63 (2,72)	2,90 (2,81)	0,369
p ₁		0,689	0,392			
Elevación cara posterior ápex estratificada por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	56,87 (37,42)	44,00 (27,00)			
	1 mes	55,20 (33,00)	41,27 (28,17)	-1,67 (2,56)	-2,73 (2,53)	0,769
	3 meses	56,93 (37,18)	40,80 (32,48)	0,07 (2,08)	-3,20 (4,06)	0,480
	6 meses	57,87 (36,95)	43,93 (31,72)	1,00 (2,30)	-0,07 (3,54)	0,802
	12 meses	56,53 (33,97)	45,27 (33,50)	-0,33 (3,31)	1,27 (4,15)	0,765
	p ₁	0,911	0,478			
Grado II y III	Basal	70,93 (30,08)	58,07 (39,82)			
	1 mes	70,13 (34,20)	62,07 (40,52)	-0,80 (4,11)	4,00 (3,04)	0,356
	3 meses	69,53 (29,42)	58,33 (33,52)	-1,40 (4,54)	0,27 (6,24)	0,831
	6 meses	74,07 (30,00)	62,47 (39,00)	3,13 (3,98)	4,40 (3,52)	0,813
	12 meses	70,00 (30,30)	62,60 (37,71)	-0,93 (4,43)	4,53 (3,88)	0,361
	p ₁	0,806	0,512			
Elevación cara posterior ápex estratificada por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	62,41 (30,35)	56,21 (34,43)			
	1 mes	63,68 (32,16)	56,89 (37,08)	1,27 (2,87)	0,68 (3,07)	0,889
	3 meses	61,50 (28,04)	54,00 (33,79)	-0,91 (3,19)	-2,21 (5,59)	0,836
	6 meses	64,55 (30,29)	60,63 (36,66)	2,14 (2,74)	4,42 (3,67)	0,615
	12 meses	60,45 (28,63)	61,21 (36,47)	-1,95 (3,28)	5,00 (4,21)	0,194
	p ₁	0,651	0,274			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	68,00 (45,08)	42,09 (33,40)			
	1 mes	59,88 (40,49)	42,64 (33,43)	-8,13 (3,30)	0,55 (1,89)	0,026
	3 meses	68,00 (47,64)	41,91 (33,51)	0,00 (3,11)	-0,18 (3,02)	0,968
	6 meses	69,88 (45,10)	40,36 (33,03)	1,88 (4,20)	-1,73 (2,15)	0,420
	12 meses	71,00 (42,27)	41,36 (33,44)	3,00 (4,80)	-0,73 (2,28)	0,454
	p ₁	0,038	0,815			
Elevación cara posterior ápex estratificada por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	55,21 (36,92)	52,21 (34,75)			
	1 mes	54,29 (35,47)	50,71 (38,27)	-0,93 (4,14)	-1,50 (3,48)	0,917
	3 meses	56,64 (36,24)	49,21 (39,80)	1,43 (2,67)	-3,00 (3,69)	0,340
	6 meses	60,07 (36,90)	51,00 (37,96)	4,86 (3,54)	-1,21 (3,42)	0,228
	12 meses	55,86 (34,97)	50,07 (39,16)	0,64 (5,08)	-2,14 (3,29)	0,649
	p ₁	0,519	0,844			
Edad ≥ 32 años	Basal	71,50 (30,61)	50,00 (34,78)			
	1 mes	70,00 (31,71)	52,50 (34,90)	-1,50 (2,74)	2,50 (2,33)	0,275
	3 meses	69,00 (31,03)	49,88 (28,54)	-2,50 (4,00)	-0,13 (6,19)	0,750
	6 meses	71,13 (31,70)	55,13 (35,68)	-0,38 (2,87)	5,13 (3,50)	0,234
	12 meses	69,75 (29,47)	57,31 (34,20)	-1,75 (2,65)	7,31 (4,19)	0,077
	p ₁	0,949	0,288			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ PUNTO MÁS ELEVADO DE LA CARA POSTERIOR CORNEAL MEDIDO EN EL PUNTO MÁS FINO:

Al comparar el punto más elevado basal de la cara posterior corneal medido en el punto más fino con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco fueron estadísticamente significativos los cambios a los 12 meses respecto al valor basal en ambos grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Figura 61).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se hallaron resultados estadísticamente significativos en las diferencias entre ambos grupos, ni en los cambios a los 12 meses respecto el valor basal en cada subgrupo ni en la evolución a lo largo del seguimiento (Tabla 43).

A los 12 meses, en el 33,30% de los ojos en el grupo de tratamiento el punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el punto más fino permaneció estable o disminuyó, a diferencia del grupo control donde en el 50,00% de los ojos este parámetro aumentó.

En el punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el punto más fino a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 44).

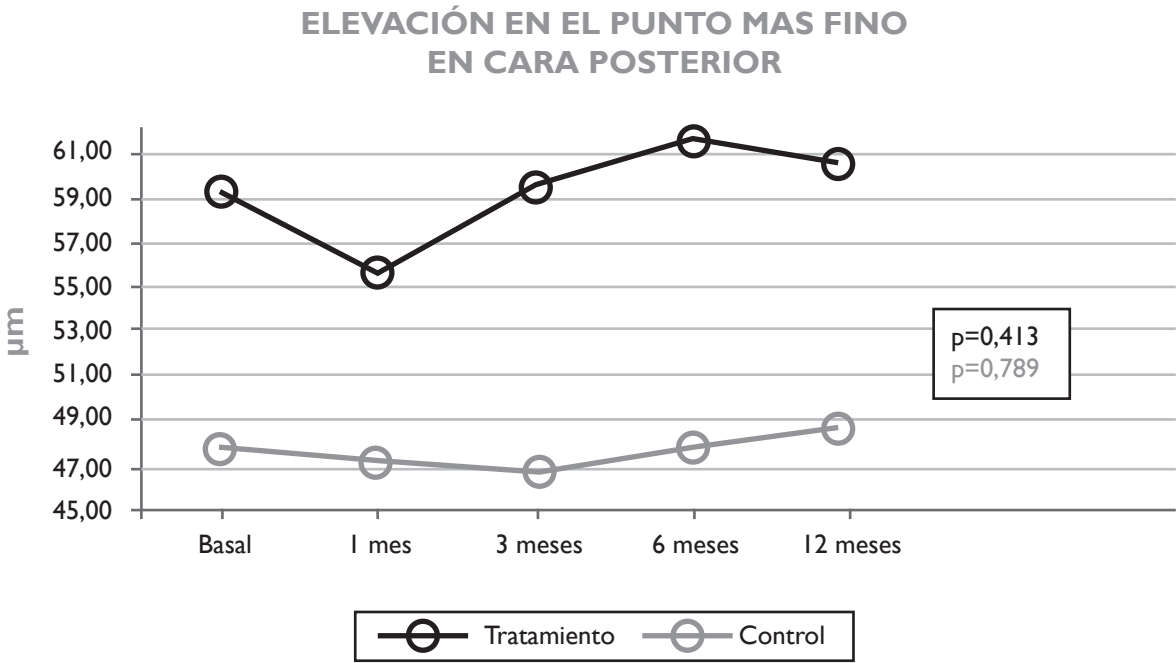


Figura 61. Evolución en el tiempo del punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el punto más fino en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 43.Cambio en el tiempo del punto más elevado de la cara posterior corneal medido en el punto más fino y cambio en el tiempo de este parámetro estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Elevación cara posterior punto más fino (µm)						
Basal		59,37 (35,67)	47,73 (36,37)			
1 mes		55,63 (33,85)	47,27 (37,18)	-3,73 (4,30)	-0,47 (1,97)	0,492
3 meses		59,57 (36,52)	46,60 (36,78)	0,20 (2,47)	-1,13 (2,96)	0,731
6 meses		61,73 (37,20)	47,77 (38,23)	2,37 (2,30)	0,03 (2,23)	0,469
12 meses		60,70 (34,70)	48,70 (37,65)	1,33 (1,83)	0,97 (2,52)	0,907
p ₁		0,413	0,789			
Elevación cara posterior punto más fino estratificada por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	53,60 (37,93)	39,73 (25,57)			
	1 mes	46,67 (27,02)	39,27 (27,69)	-6,93 (8,08)	-0,47 (2,28)	0,448
	3 meses	50,67 (39,08)	39,93 (30,01)	-2,93 (3,29)	0,20 (3,02)	0,488
	6 meses	53,93 (39,00)	38,20 (31,60)	0,33 (2,66)	-1,53 (3,34)	0,665
	12 meses	54,53 (35,74)	40,73 (33,06)	0,93 (2,53)	1,00 (3,63)	0,988
p ₁		0,517	0,779			
Grado II y III	Basal	65,13 (33,56)	55,73 (44,15)			
	1 mes	64,60 (38,36)	55,27 (44,27)	-0,53 (3,11)	-0,47 (3,29)	0,988
	3 meses	68,47 (32,65)	53,27 (42,51)	3,33 (3,62)	-2,47 (5,20)	0,367
	6 meses	69,53 (34,85)	57,33 (42,80)	4,40 (3,78)	1,60 (3,01)	0,567
	12 meses	66,87 (33,70)	56,67 (41,31)	1,73 (2,72)	0,93 (3,61)	0,861
p ₁		0,586	0,624			
Elevación cara posterior punto más fino estratificada por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	59,86 (30,12)	56,74 (39,11)			
	1 mes	62,05 (35,47)	56,74 (40,62)	2,18 (3,35)	0,00 (2,39)	0,610
	3 meses	60,18 (29,66)	56,68 (37,75)	0,32 (3,01)	-0,05 (3,72)	0,938
	6 meses	61,68 (33,13)	59,42 (38,91)	1,82 (3,03)	2,68 (2,73)	0,835
	12 meses	60,86 (30,37)	60,00 (38,19)	1,00 (2,02)	3,26 (3,39)	0,557
p ₁		0,890	0,449			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	58,00 (50,49)	32,18 (25,75)			
	1 mes	38,00 (22,12)	30,91 (23,98)	-20,00 (11,93)	-1,27 (3,57)	0,104
	3 meses	57,88 (53,69)	29,18 (28,85)	-0,13 (4,47)	-3,00 (5,09)	0,691
	6 meses	61,88 (49,39)	27,64 (28,44)	3,88 (2,47)	-4,55 (3,58)	0,092
	12 meses	60,25 (47,14)	29,18 (28,69)	2,25 (4,26)	-3,00 (3,44)	0,347
p ₁		0,113	0,587			
Elevación cara posterior punto más fino estratificada por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	53,86 (37,07)	45,79 (34,43)			
	1 mes	45,64 (29,12)	43,50 (37,14)	-8,21 (8,41)	-2,29 (3,78)	0,526
	3 meses	48,86 (38,58)	43,21 (40,84)	-5,00 (3,54)	-2,57 (4,90)	0,691
	6 meses	56,29 (39,24)	47,00 (36,87)	2,43 (2,66)	1,21 (3,56)	0,787
	12 meses	54,07 (36,33)	46,14 (37,24)	0,21 (3,29)	0,36 (3,90)	0,978
p ₁		0,385	0,564			
Edad ≥ 32 años	Basal	64,19 (34,88)	49,44 (39,03)			
	1 mes	64,38 (36,14)	50,56 (38,11)	0,19 (3,33)	1,13 (1,67)	0,803
	3 meses	68,94 (32,98)	49,56 (33,92)	4,75 (3,11)	0,13 (3,65)	0,343
	6 meses	66,50 (35,90)	48,44 (40,57)	2,31 (3,72)	-1,00 (2,87)	0,486
	12 meses	66,50 (33,27)	50,94 (39,07)	2,31 (1,94)	1,50 (3,37)	0,836
p ₁		0,544	0,790			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 44. Parámetros de elevación efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificados por paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Elevación cara anterior ápex (µm)			-1,06	-4,21; 2,09	0,504	-1,09	-4,32; 2,14	0,502
Elevación cara anterior ápex (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-1,83	-5,83; 2,16	0,359	-1,77	-5,94; 2,39	0,394
		≥475	0,86	-4,31; 6,04	0,729	0,03	-5,50; 5,55	0,992
	Edad (años)	<32	1,77	-1,96; 5,51	0,336	1,79	-2,27; 5,86	0,371
		≥32	-2,76	-7,28; 1,77	0,223	-2,32	-6,84; 2,20	0,302
Elevación cara anterior punto más fino (µm)			0,92	-5,22; 7,06	0,766	0,95	-5,31; 7,22	0,762
Elevación cara anterior punto más fino (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-1,35	-8,58; 5,87	0,706	-1,53	-9,13; 6,08	0,686
		≥475	4,91	-8,11; 17,93	0,436	5,43	-9,46; 20,31	0,447
	Edad (años)	<32	5,16	-4,73; 15,06	0,293	4,77	-5,64; 15,17	0,353
		≥32	-2,54	-10,68; 5,60	0,530	-1,44	-9,44; 6,55	0,714
Elevación cara posterior ápex (µm)			-2,33	-10,18; 5,22	0,555	-1,54	-9,34; 6,28	0,695
Elevación cara posterior ápex (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-6,15	-16,66; 4,36	0,244	-5,91	-16,36; 4,54	0,259
		≥475	5,54	-5,34; 16,42	0,296	4,65	-7,51; 16,81	0,426
	Edad (años)	<32	2,98	-9,62; 15,57	0,631	7,91	-3,27; 19,08	0,157
		≥32	-6,55	-17,02; 3,92	0,211	-6,13	-17,07; 4,8	0,260
Elevación cara posterior punto más fino (µm)			0,96	-5,33; 7,25	0,761	1,72	-5,26; 7,61	0,717
Elevación cara posterior punto más fino (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-2,04	-9,72; 5,64	0,595	-2,06	-10,13; 6,02	0,609
		≥475	6,84	-5,52; 19,17	0,257	8,16	-5,90; 22,23	0,234
	Edad (años)	<32	0,20	-10,52; 10,91	0,970	2,77	-8,36; 13,88	0,612
		≥32	1,75	-6,33; 9,83	0,661	2,17	-5,96; 10,30	0,588

2.1.7.Paquimetría corneal

■ PAQUIMETRÍA CENTRAL BASAL:

Al comparar la paquimetría central basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas. La mayor diferencia encontrada fue en la visita del mes 1, donde el grupo de tratamiento tuvo un descenso significativo de la paquimetría central de 41,40 μm (EE_M 6,84) y el grupo control un aumento de 2,70 μm (EE_M 3,16) ($p=0,000$) (Tabla 45). A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos. La evolución en el tiempo que siguió el grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 62).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las visitas en el grupo de tratamiento, siendo mayor esta diferencia en el mes 1 en todas ellas. A los 12 meses, la paquimetría central disminuyó de media 8,00 μm (IC95% -1,64; -14,36) en el grupo de tratamiento con edad <32 años ($p=0,018$). La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento (Tabla 45).

A los 12 meses, la paquimetría central permaneció estable o aumentó en el 50% de los ojos del grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde en el 23,30% de los ojos este parámetro permaneció estable o aumentó.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control en la paquimetría central a los 12 meses fue de -16,85 μm (IC 95% -26,48; -7,22) una vez ajustada por paquimetría central basal, edad y grado de queratocono. Estas diferencias estadísticamente significativas también se observaron al realizar el mismo análisis para los subgrupos con paquimetría <475 μm y con edad <32 años y ≥ 32 años (Tabla 48).

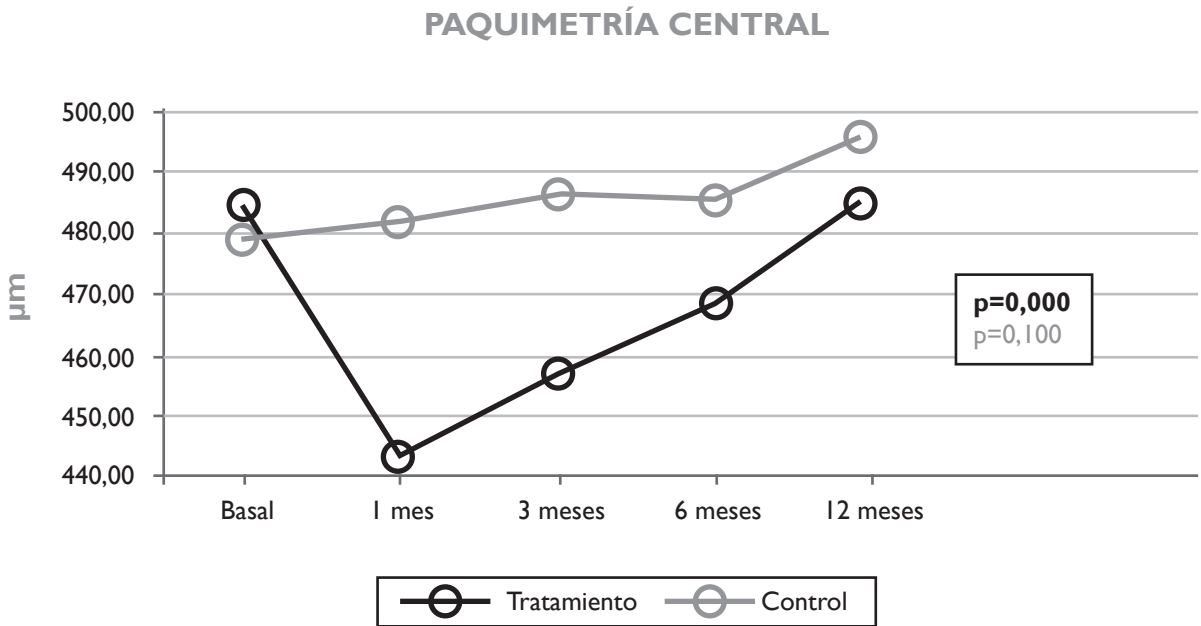


Figura 62. Evolución en el tiempo de la paquimetría central en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 45. Cambio en el tiempo de la paquimetría central y cambio en el tiempo de la paquimetría central estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PAQUIMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Paquimetría central (μm)						
Basal		485,23 (40,90)	479,13 (53,31)			
1 mes		443,83 (63,77)	481,83 (55,79)	-41,40 (6,84)	2,70 (3,16)	0,000
3 meses		456,10 (55,92)	486,77 (56,70)	-29,13 (5,79)	7,63 (4,26)	0,000
6 meses		467,17 (50,76)	485,03 (51,95)	-18,07 (5,01)	5,90 (3,19)	0,000
12 meses		483,90 (45,48)	494,63 (54,71)	-1,33 (4,02)	15,50 (3,56)	0,003
p ₁		0,000	0,100			
Paquimetría central estratificada por grado de queratocono (μm)						
Grado I	Basal	491,33 (36,65)	499,13 (43,736)			
	1 mes	448,40 (54,42)	503,80 (41,250)	-42,93 (10,18)	4,67 (4,03)	0,000
	3 meses	463,47 (47,57)	509,67 (35,37)	-27,87 (8,58)	10,53 (4,09)	0,000
	6 meses	473,40 (41,86)	502,00 (43,35)	-17,93 (7,73)	2,87 (3,88)	0,023
	12 meses	491,20 (42,53)	516,13 (41,19)	-0,13 (6,38)	17,00 (4,52)	0,037
p ₁		0,000	0,100			
Grado II y III	Basal	479,13 (45,19)	459,13 (55,84)			
	1 mes	439,27 (73,60)	459,87 (60,92)	-39,87 (9,47)	0,73 (4,96)	0,001
	3 meses	448,73 (64,01)	463,87 (65,46)	-30,40 (8,07)	4,73 (7,58)	0,004
	6 meses	460,93 (59,18)	468,07 (55,63)	-18,20 (6,66)	8,93 (5,08)	0,003
	12 meses	476,60 (48,62)	473,13 (59,28)	-2,53 (5,09)	14,00 (5,64)	0,038
p ₁		0,000	0,063			
Paquimetría central estratificada por paquimetría (μm)						
Paquimetría <475 μm	Basal	466,86 (29,27)	447,26 (33,47)			
	1 mes	423,41 (59,61)	452,74 (45,18)	-43,45 (8,32)	5,47 (4,27)	0,000
	3 meses	437,77 (48,72)	457,00 (42,84)	-29,09 (5,99)	9,74 (5,36)	0,000
	6 meses	449,27 (43,66)	457,05 (37,33)	-17,59 (5,58)	9,79 (3,97)	0,000
	12 meses	464,82 (32,79)	465,68 (41,21)	-2,05 (4,35)	18,42 (4,16)	0,002
p ₁		0,000	0,103			
Paquimetría ≥475 μm	Basal	535,75 (19,59)	534,18 (31,04)			
	1 mes	500,00 (35,67)	532,09 (31,06)	-35,75 (12,21)	-2,09 (4,32)	0,009
	3 meses	506,50 (43,31)	538,18 (37,81)	-29,25 (15,03)	4,00 (7,23)	0,044
	6 meses	516,38 (34,41)	533,36 (35,51)	-19,38 (11,57)	-0,82 (4,96)	0,121
	12 meses	536,38 (32,49)	544,64 (35,81)	0,63 (9,67)	10,45 (6,53)	0,394
p ₁		0,001	0,119			
Paquimetría central estratificada por edad (μm)						
Edad <32 años	Basal	487,43 (48,24)	474,64 (63,02)			
	1 mes	450,43 (74,65)	479,43 (64,49)	-37,00 (10,87)	4,79 (5,61)	0,002
	3 meses	465,57 (66,35)	481,00 (65,74)	-21,86 (7,14)	6,36 (5,67)	0,005
	6 meses	479,79 (55,23)	483,79 (56,46)	-7,64 (6,22)	9,14 (5,11)	0,047
	12 meses	495,43 (50,75)	494,43 (60,42)	8,00 (2,94)*	19,79 (4,24)	0,031
p ₁		0,000	0,102			
Edad ≥ 32 años	Basal	483,31 (34,77)	483,06 (44,92)			
	1 mes	438,06 (54,38)	483,94 (49,02)	-45,25 (8,81)	0,88 (3,44)	0,000
	3 meses	447,81 (45,53)	491,81 (49,12)	-35,50 (8,79)	8,75 (6,43)	0,000
	6 meses	456,13 (45,38)	486,13 (49,52)	-27,19 (7,06)	3,06 (4,00)	0,001
	12 meses	473,81 (39,18)	494,81 (51,22)	-9,50 (6,51)	11,75 (5,51)	0,018
p ₁		0,000	0,059			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ PAQUIMETRÍA MÍNIMA BASAL:

Al comparar la paquimetría mínima basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en todas las visitas. Al igual que en la paquimetría central, la paquimetría mínima experimentó una mayor diferencia en el mes I. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos. La evolución en el tiempo que siguió el grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 63).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, se halló una mayor diferencia estadísticamente significativa en el mes I en todos los subgrupos (Tabla 46). A los 12 meses, la paquimetría mínima disminuyó de media respecto la basal $17,69\text{ }\mu\text{m}$ (IC95% 34,56; 0,82) en el grupo de tratamiento con edad ≥ 32 años ($p=0,041$). La evolución en el tiempo es estadísticamente significativa en todos los subgrupos de tratamiento excepto en el subgrupo con paquimetría $\geq 475\text{ }\mu\text{m}$ ($p=0,057$).

A los 12 meses, la paquimetría mínima permaneció estable o aumentó en el 50% de los ojos del grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde este parámetro permaneció estable o aumentó en el 36,70% de los ojos.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control en la paquimetría mínima a los 12 meses fue de $-17,38\text{ }\mu\text{m}$ (IC 95% $-29,58$; $-5,18$) una vez ajustada por paquimetría media basal, edad y grado de queratocono. Estas diferencias estadísticamente significativas también se observaron al realizar el mismo análisis para los subgrupos con edad ≥ 32 años (Tabla 48).

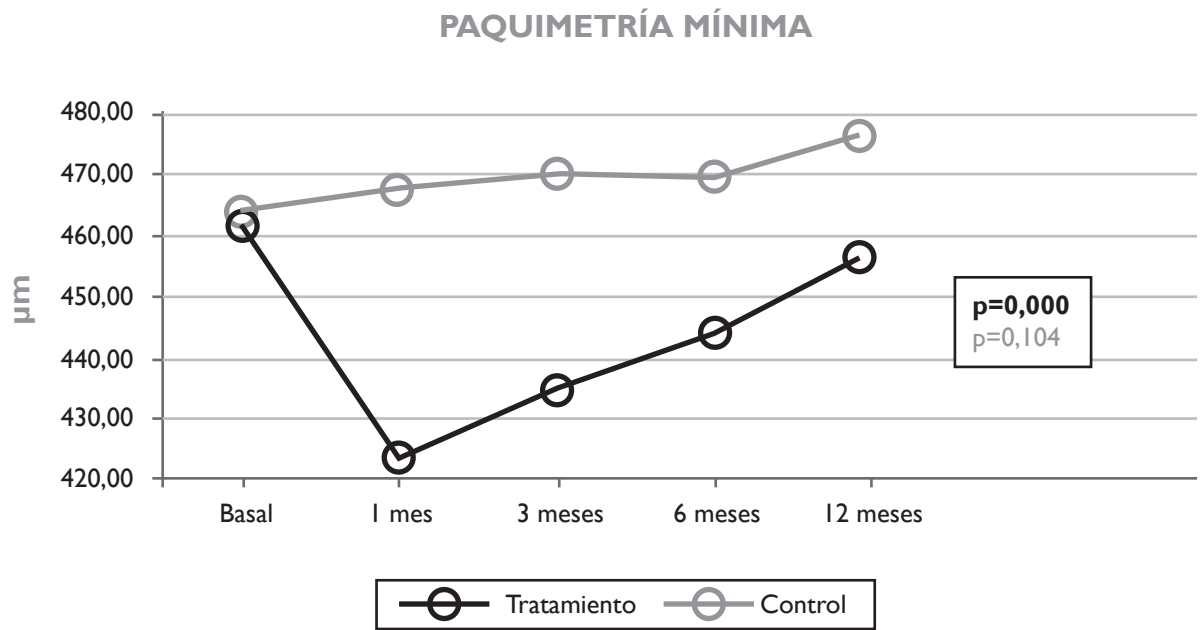


Figura 63. Evolución en el tiempo de la paquimetría mínima en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 46 Cambio en el tiempo de la paquimetría mínima y cambio en el tiempo la paquimetría mínima estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PAQUIMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Paquimetría mínima (μm)						
Basal		462,63 (38,67)	464,83 (58,24)			
1 mes		424,37 (65,01)	467,93 (60,79)	-38,27 (7,39)	3,10 (3,13)	0,000
3 meses		434,50 (55,64)	470,27 (62,86)	-28,13 (5,85)	5,43 (3,79)	0,000
6 meses		443,37 (52,47)	469,07 (57,24)	-19,27 (5,29)	4,23 (2,99)	0,000
12 meses		456,83 (51,76)	476,17 (61,64)	-5,80 (5,12)	11,33 (3,81)	0,009
p ₁		0,000	0,104			
Paquimetría mínima estratificada por grado de queratocono (μm)						
Grado I	Basal	467,93 (35,69)	486,20 (45,37)			
	1 mes	433,27 (59,10)	488,20 (43,96)	-34,67 (10,23)	2,00 (3,27)	0,002
	3 meses	446,13 (49,57)	492,00 (39,85)	-21,80 (8,17)	5,80 (3,38)	0,004
	6 meses	452,93 (44,05)	485,73 (47,22)	-15,00 (7,74)	-0,47 (2,99)	0,091
	12 meses	465,53 (46,98)	498,07 (47,03)	-2,40 (7,73)	11,87 (4,61)	0,124
	p ₁	0,000	0,112			
Grado II y III	Basal	457,33 (42,00)	443,47 (63,15)			
	1 mes	415,47 (71,37)	447,67 (69,60)	-41,87 (10,95)	4,20 (5,45)	0,001
	3 meses	422,87 (60,54)	448,53 (74,72)	-34,47 (8,33)	5,07 (6,94)	0,001
	6 meses	433,80 (59,73)	452,40 (62,95)	-23,53 (7,30)	8,93 (5,00)	0,001
	12 meses	448,13 (56,39)	454,27 (68,05)	-9,20 (6,86)	10,80 (6,22)	0,040
	p ₁	0,000	0,289			
Paquimetría mínima estratificada por paquimetría (μm)						
Paquimetría <475 μm	Basal	443,82 (22,06)	430,26 (37,10)			
	1 mes	401,18 (56,28)	436,21 (49,17)	-42,64 (9,15)	5,95 (4,25)	0,000
	3 meses	415,18 (43,05)	436,95 (47,95)	-28,64 (5,85)	6,68 (4,81)	0,000
	6 meses	425,23 (42,66)	437,58 (40,90)	-18,59 (6,01)	7,32 (3,87)	0,001
	12 meses	436,59 (36,17)	442,47 (45,68)	-7,23 (5,67)	12,21 (5,05)	0,016
	p ₁	0,000	0,123			
Paquimetría ≥475 μm	Basal	514,38 (23,72)	524,55 (34,15)			
	1 mes	488,13 (40,90)	522,73 (33,94)	-26,25 (11,38)	-1,82 (4,21)	0,037
	3 meses	487,63 (53,54)	527,82 (39,58)	-26,75 (15,81)	3,27 (6,40)	0,067
	6 meses	493,25 (45,52)	523,45 (36,80)	-21,13 (11,64)	-1,09 (4,45)	0,090
	12 meses	512,50 (48,41)	534,36 (37,14)	-1,88 (11,77)	9,82 (5,92)	0,349
	p ₁	0,057	0,076			
Paquimetría mínima estratificada por edad (μm)						
Edad <32 años	Basal	470,14 (44,52)	465,14 (64,07)			
	1 mes	438,07 (80,39)	469,79 (66,70)	-32,07 (13,30)	4,64 (5,76)	0,018
	3 meses	451,64 (65,93)	468,57 (71,16)	-18,50 (7,87)	3,43 (4,55)	0,023
	6 meses	460,57 (56,93)	471,71 (58,28)	-9,57 (7,00)	6,57 (4,59)	0,065
	12 meses	477,93 (48,66)	476,00 (66,44)	7,79 (3,99)	10,86 (4,63)	0,619
	p ₁	0,009	0,260			
Edad ≥ 32 años	Basal	456,06 (32,78)	464,56 (54,77)			
	1 mes	412,38 (47,35)	466,31 (57,31)	-43,69 (7,72)	1,75 (3,17)	0,000
	3 meses	419,50 (41,27)	471,75 (56,97)	-36,56 (8,19)	7,19 (6,00)	0,000
	6 meses	428,31 (44,69)	466,75 (58,13)	-27,75 (7,34)	2,19 (3,98)	0,001
	12 meses	438,38 (48,45)	476,31 (59,32)	-17,69 (7,92)*	11,75 (6,02)	0,006
	p ₁	0,000	0,100			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ PAQUIMETRÍA EN EL ÁPEX:

Al comparar la paquimetría en el ápex basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observó al igual que en las anteriores variables de paquimetría, una mayor diferencia estadísticamente significativa en el mes 1. Esta diferencia fue menor en valor a media que avanzaron las visitas, pero en todas ellas fue estadísticamente significativa (Tabla 47). A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos. La evolución en el tiempo del grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p=0,000$) (Figura 64).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una mayor diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en todos los subgrupos en el mes 1. A los 12 meses, la paquimetría central disminuyó de media respecto al valor basal $7,36\text{ }\mu\text{m}$ (IC95% $-0,38$; $-14,34$) en el grupo de tratamiento con edad <32 años ($p=0,040$). La evolución en el tiempo de todos los subgrupos del grupo tratamiento fue estadísticamente significativa a diferencia del grupo control (Tabla 47).

A los 12 meses, la paquimetría en el ápex disminuyó en el 56,70% de los ojos del grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde en el 26,70% de los ojos la paquimetría en el ápex disminuyó.

La diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control en la paquimetría en el ápex a los 12 meses fue de $-18,98\text{ }\mu\text{m}$ (IC95% $-29,09$; $-8,86$) una vez ajustada por paquimetría en el ápex basal, edad y grado de queratocono. Estas diferencias estadísticamente significativas también se observaron al realizar el mismo análisis para los subgrupos con paquimetría $<475\text{ }\mu\text{m}$ y con edad <32 años y ≥ 32 años (Tabla 48).

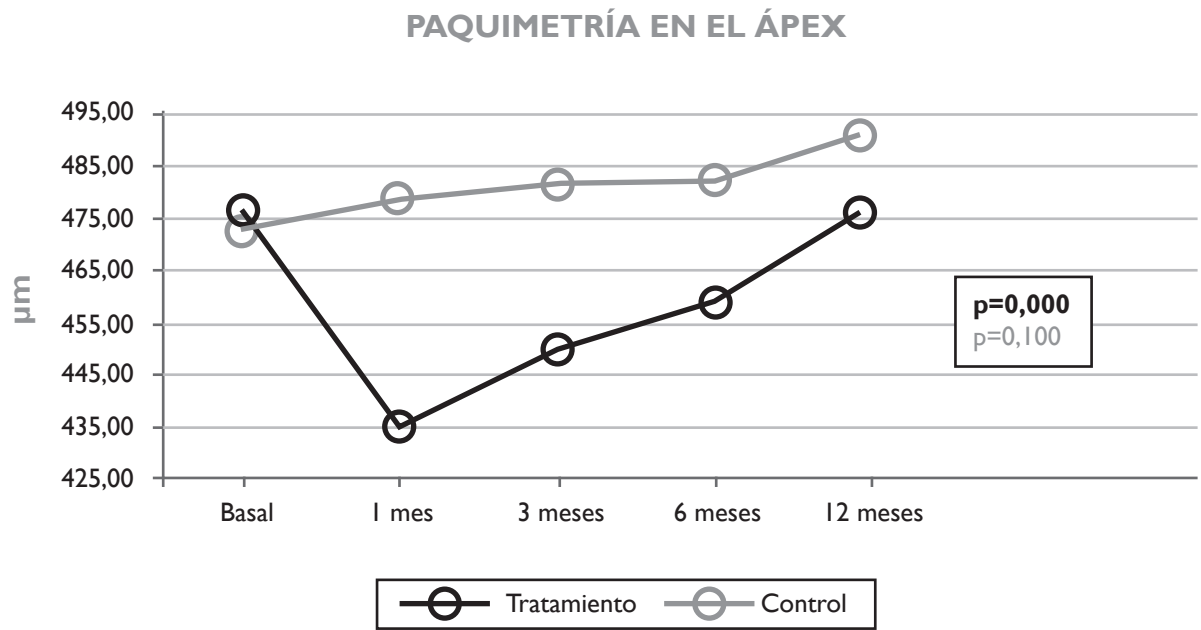


Figura 64. Evolución en el tiempo de la paquimetría en el ápex en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 47. Cambio en el tiempo de la paquimetría en el ápex y cambio en el tiempo de la paquimetría en el ápex estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PAQUIMETRÍA		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Paquimetría mínima (µm)						
Basal		477,47 (41,49)	474,00 (57,80)			
1 mes		436,10 (66,29)	478,53 (58,06)	-41,37 (7,31)	4,53 (3,54)	0,000
3 meses		448,87 (55,45)	481,33 (61,29)	-28,60 (5,66)	7,33 (4,06)	0,000
6 meses		458,83 (50,27)	481,50 (54,64)	-18,63 (4,96)	7,50 (3,34)	0,000
12 meses		475,40 (45,78)	490,97 (57,94)	-2,07 (4,22)	16,97 (3,72)	0,001
p ₁		0,000	0,100			
Paquimetría mínima estratificada por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	485,07 (36,51)	495,93 (46,41)			
	1 mes	441,53 (60,79)	500,87 (43,18)	-43,53 (11,43)	4,93 (4,50)	0,000
	3 meses	458,93 (49,14)	505,13 (39,33)	-26,13 (8,54)	9,20 (4,38)	0,001
	6 meses	465,87 (42,29)	498,93 (44,81)	-19,20 (7,83)	3,00 (4,22)	0,019
	12 meses	482,87 (44,85)	512,67 (43,92)	-2,20 (7,23)	16,73 (5,18)	0,042
p ₁		0,000	0,102			
Grado II y III	Basal	469,87 (45,93)	452,07 (61,12)			
	1 mes	430,67 (73,10)	456,20 (63,64)	-39,20 (9,48)	4,13 (5,64)	0,001
	3 meses	438,80 (61,14)	457,53 (70,87)	-31,07 (7,67)	5,47 (6,96)	0,001
	6 meses	451,80 (57,79)	464,07 (59,38)	-18,07 (6,38)	12,00 (5,04)	0,001
	12 meses	467,93 (47,02)	469,27 (63,36)	-1,93 (4,64)	17,20 (5,54)	0,013
p ₁		0,000	0,118			
Paquimetría mínima estratificada por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	458,32 (28,17)	439,58 (37,44)			
	1 mes	413,95 (59,83)	448,05 (46,78)	-44,36 (8,94)	8,47 (4,91)	0,000
	3 meses	429,77 (45,33)	448,74 (46,76)	-28,55 (5,58)	9,16 (5,05)	0,000
	6 meses	441,32 (40,76)	452,16 (40,20)	-17,00 (5,02)	12,58 (4,15)	0,000
	12 meses	455,91 (29,42)	460,42 (45,00)	-2,41 (4,20)	20,84 (4,40)	0,000
p ₁		0,000	0,101			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	530,13 (20,73)	533,45 (32,03)			
	1 mes	497,00 (41,09)	531,18 (32,00)	-33,13 (12,53)	-2,27 (4,15)	0,017
	3 meses	501,38 (47,73)	537,64 (38,14)	-28,75 (15,52)	4,18 (7,02)	0,048
	6 meses	507,00 (43,24)	532,18 (35,92)	-23,13 (13,06)	-1,27 (4,72)	0,095
	12 meses	529,00 (40,14)	543,73 (35,41)	-1,13 (11,43)	10,27 (6,52)	0,369
p ₁		0,027	0,108			
Paquimetría mínima estratificada por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	482,36 (49,56)	470,71 (65,90)			
	1 mes	445,86 (79,58)	479,57 (64,84)	-36,50 (11,89)	8,86 (6,29)	0,002
	3 meses	462,21 (66,44)	476,43 (69,46)	-20,14 (6,78)	5,71 (5,18)	0,005
	6 meses	474,14 (55,51)	482,64 (57,88)	-8,21 (6,13)	11,93 (5,45)	0,021
	12 meses	489,71 (51,46)	492,57 (62,70)	7,36 (3,23)*	21,86 (4,42)	0,014
p ₁		0,001	0,101			
Edad ≥ 32 años	Basal	473,19 (34,01)	476,88 (51,74)			
	1 mes	427,56 (53,29)	477,63 (53,59)	-45,63 (9,15)	0,75 (3,68)	0,000
	3 meses	437,19 (42,52)	485,63 (55,14)	-36,00 (8,56)	8,75 (6,25)	0,000
	6 meses	445,44 (42,48)	480,50 (53,55)	-27,75 (6,99)	3,63 (3,95)	0,000
	12 meses	462,88 (37,40)	489,56 (55,47)	-10,31 (6,85)	12,69 (5,73)	0,015
p ₁		0,000	0,144			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Tabla 48. Paquimetría efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificada por paquimetría y edad.

MAPA DE ELEVACIÓN Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Paquimetría central (µm)			-16,62	-27,45; -5,79	0,003	-16,85	-26,48; -7,22	0,001
Paquimetría central (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-20,55	-33,63; -7,48	0,003	-20,71	-32,37; -9,04	0,001
		≥475	-9,70	-34,14; -14,74	0,413	-16,77	-39,39; 5,85	0,134
	Edad (años)	<32	-11,33	-22,13; -0,54	0,040	-12,42	-23,78; -1,07	0,033
		≥32	-21,24	-38,95; -3,54	0,020	-20,67	-36,18; -5,16	0,011
Paquimetría mínima (µm)			-17,05	-29,90; -4,03	0,010	-17,38	-29,58; -5,18	0,006
Paquimetría mínima (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-20,69	-36,79; -4,59	0,013	-20,24	-36,18; -4,29	0,014
		≥475	-10,72	-37,48; 16,05	0,409	-21,30	-45,30; 2,70	0,078
	Edad (años)	<32	-3,14	-15,98; 9,69	0,618	-4,30	-18,10; 9,50	0,525
		≥32	-29,22	-49,98; -8,45	0,007	-30,43	-49,08; -11,79	0,002
Paquimetría en el ápex (µm)			-18,84	-30,12; -7,56	0,001	-18,98	-29,09; -8,86	0,000
Paquimetría en el ápex (µm)	Paquimetría (µm)	<475	-22,79	-35,81; -9,78	0,001	-22,14	-34,20; -10,08	0,001
		≥475	-11,58	-38,56; 15,40	0,376	-20,82	-44,78; 3,14	0,083
	Edad (años)	<32	-13,95	-25,30; -2,61	0,018	-15,06	-27,00; -3,12	0,016
		≥32	-23,30	-41,71; -4,90	0,015	-23,68	-39,37; -7,99	0,005

2.1.8. Parámetros de cámara anterior

■ VOLUMEN DE CÁMARA ANTERIOR:

Al comparar el volumen de cámara anterior basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal fueron estadísticamente significativos en ambos grupos. En el grupo de tratamiento, al final del seguimiento se observó un descenso medio de 7,93mm³ (IC95% 11,43; 4,43) (p=0,000), y en el grupo control de 10,30 mm³ (IC95% 16,42; 4,18) (p=0,002). La evolución en el tiempo en el grupo control fue estadísticamente significativa a diferencia del grupo de tratamiento (p=0,001) (Figura 65).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El volumen de cámara anterior a los 12 meses, descendió de media respecto al valor basal 8,80mm³ (IC95% 13,64; 3,96) en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono I (p=0,002), 7,07 mm³ (IC95% 12,71; 1,42) en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono II-III (p=0,018) y 16,47 mm³ (IC95% 26,88; 6,06) en el subgrupo control con grado de queratocono II-III (p=0,004). En el subgrupo de tratamiento con paquimetría <475 µm descendió de media 7,95 mm³ (IC95% 11,88; 4,03) (p=0,000) y en el subgrupo control con paquimetría <475 µm descendió 14,05 mm³ (IC95% 22,64; 5,46) (p=0,003). En el subgrupo de tratamiento con edad <32 años, descendió de media 8,64 mm³ (IC95% 13,60; 3,68) (p=0,002), en el subgrupo control de la misma edad 12,07 mm³ (IC95% 19,12; 5,02) (p=0,003) y 7,31 mm³ (IC95% 12,77; 1,85) (p=0,012) en el subgrupo de tratamiento con edad ≥32 años. La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años (p=0,002) y en los subgrupos control con grado de queratocono II-III, paquimetría <475 µm y edad <32 años (p= 0,005, p=0,002 y p=0,000 respectivamente) (Tabla 49).

A los 12 meses, el 86,70% de los ojos del grupo de tratamiento y el 76,70% de los ojos del grupo control tuvo una disminución del volumen de cámara anterior.

En el volumen de cámara anterior a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 51).

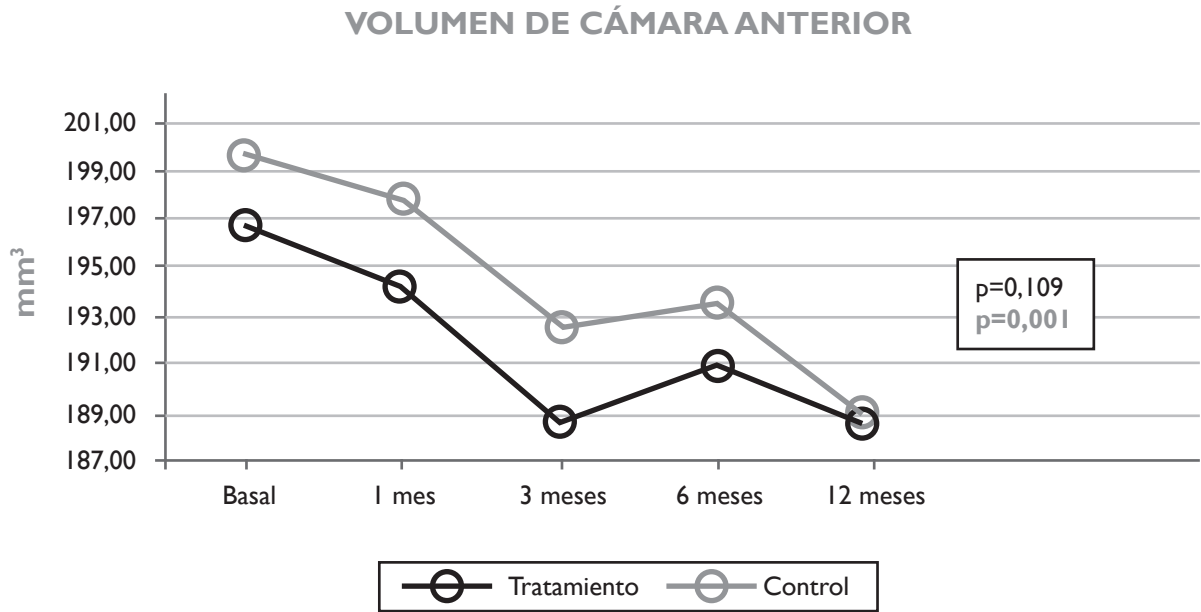


Figura 65. Evolución en el tiempo del volumen de cámara anterior en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 49. Cambio en el tiempo del volumen de cámara anterior y cambio en el tiempo del volumen de cámara anterior estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

CÁMARA ANTERIOR		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Volumen de CA (mm³)						
Basal		196,87 (31,28)	199,73 (32,53)			
1 mes		194,33 (31,93)	197,93 (33,33)	-2,53 (1,53)	-1,80 (1,52)	0,735
3 meses		188,54 (45,05)	192,57 (33,21)	-8,33 (4,56)	-7,17 (2,30)	0,821
6 meses		191,13 (30,38)	193,43 (29,36)	-5,73 (1,65)	-6,30 (2,14)	0,835
12 meses		188,93 (31,70)	189,43 (33,76)	-7,93 (1,71)*	-10,30 (2,99)*	0,495
p ₁		0,109	0,001			
Volumen de CA ajustada por grado de queratocono (mm³)						
Grado I	Basal	199,67 (29,88)	194,27 (31,64)			
	1 mes	197,53 (28,22)	194,40 (31,41)	-2,13 (2,20)	0,13 (1,06)	0,396
	3 meses	186,62 (56,58)	193,33 (32,15)	-13,05 (8,80)	-0,93 (1,90)	0,349
	6 meses	192,87 (27,08)	192,33 (26,74)	-6,80 (2,43)	-1,93 (2,00)	0,355
	12 meses	190,87 (29,92)	190,13 (29,67)	-8,80 (2,26)*	-4,13 (2,86)	0,319
	p ₁	0,238	0,287			
Grado II y III	Basal	194,07 (33,43)	205,20 (33,57)			
	1 mes	191,13 (35,97)	201,47 (35,89)	-2,93 (2,19)	-3,73 (2,80)	0,107
	3 meses	190,47 (32,86)	191,80 (35,35)	-3,60 (2,37)	-13,40 (3,57)	0,136
	6 meses	189,40 (34,24)	194,53 (32,68)	-4,67 (2,28)	-10,67 (3,50)	0,127
	12 meses	187,00 (34,33)	188,73 (38,47)	-7,07 (2,63)*	-16,47 (4,85)*	0,173
	p ₁	0,114	0,005			
Volumen de CA ajustada por paquimetría (mm³)						
Paquimetría <475 µm	Basal	194,86 (31,14)	194,53 (32,45)			
	1 mes	193,50 (32,05)	192,68 (33,31)	-1,36 (1,46)	-1,84 (2,14)	0,851
	3 meses	184,51 (47,78)	184,26 (31,75)	-10,35 (6,01)	-10,26 (3,32)	0,990
	6 meses	189,14 (28,16)	187,58 (29,10)	-5,73 (1,83)	-6,95 (3,06)	0,726
	12 meses	186,91 (30,40)	180,47 (33,51)	-7,95 (1,89)*	-14,05 (4,09)*	0,164
	p ₁	0,143	0,002			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	202,38 (33,14)	208,73 (32,14)			
	1 mes	196,63 (33,67)	207,00 (32,88)	-5,75 (4,08)	-1,73 (1,99)	0,348
	3 meses	199,63 (39,22)	206,91 (32,058)	-2,75 (4,33)	-1,82 (1,75)	0,827
	6 meses	196,63 (37,40)	203,55 (28,25)	-5,75 (3,83)	-5,18 (2,63)	0,901
	12 meses	194,50 (36,63)	204,91 (29,48)	-7,88 (4,01)	-3,82 (3,51)	0,459
	p ₁	0,313	0,298			
Volumen de CA ajustada por edad (mm³)						
Edad <32 años	Basal	206,00 (36,20)	209,79 (37,57)			
	1 mes	203,00 (37,19)	208,00 (37,97)	-3,00 (2,27)	-1,79 (1,62)	0,667
	3 meses	199,71 (37,54)	201,86 (39,94)	-6,29 (2,68)	-7,93 (3,07)	0,690
	6 meses	196,29 (37,59)	198,21 (34,94)	-9,71 (2,30)	-11,57 (2,24)	0,568
	12 meses	197,36 (36,52)	197,71 (38,95)	-8,64 (2,30)*	-12,07 (3,26)*	0,398
	p ₁	0,002	0,000			
Edad ≥ 32 años	Basal	188,88 (24,70)	190,94 (25,41)			
	1 mes	186,75 (25,32)	189,13 (26,86)	-2,13 (2,13)	-1,81 (2,52)	0,925
	3 meses	178,77 (50,63)	184,44 (24,48)	-10,11 (8,34)	-6,50 (3,46)	0,692
	6 meses	186,63 (22,67)	189,25 (23,84)	-2,25 (2,03)	-1,69 (3,13)	0,881
	12 meses	181,56 (25,74)	182,19 (27,72)	-7,31 (2,56)*	-8,75 (4,91)	0,797
	p ₁	0,330	0,138			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

PROFUNDIDAD DE CÁMARA ANTERIOR:

Al comparar la profundidad de cámara anterior basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 3, donde el grupo de tratamiento aumentó 0,03 mm (EE_M 0,01) y el grupo control disminuyó 0,01 mm (EE_M 0,01) (p=0,030) (Tabla 50). A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal fueron estadísticamente significativos en el grupo control, donde se observó un descenso medio de 0,08 mm (IC95% 0,14; 0,02) (p=0,008). La evolución en el tiempo que siguió la profundidad de cámara anterior fue estadísticamente significativa en ambos grupos (p=0,028 y p=0,013) (Figura 66).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se halló una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el subgrupo de tratamiento con paquimetría <475 µm en el mes 1 (p=0,041) y en el subgrupo de tratamiento con edad <32 años en el mes 3 (p=0,030). A los 12 meses, la profundidad de cámara anterior descendió de media respecto al valor basal 0,13 mm (IC95% 0,24; 0,01) en el subgrupo control con grado de queratocono II-III (p=0,032) y 0,11 mm (IC95% 0,20; 0,02) en el subgrupo control con paquimetría <475 µm (p=0,017). La evolución fue estadísticamente significativa en el subgrupo control con grado de queratocono I (p=0,023), en ambos grupos con paquimetría <475 µm (grupo de tratamiento p=0,006 y grupo control p=0,028). Y también en el subgrupo control con edad <32 años (p=0,016) y en el subgrupo de tratamiento con edad ≥32 años (p=0,012) (Tabla 50).

A los 12 meses, en el 76,70% de los ojos del grupo de tratamiento y en el 83,30% de los ojos del grupo control la profundidad de cámara anterior disminuyó.

En la profundidad de cámara anterior a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 51).

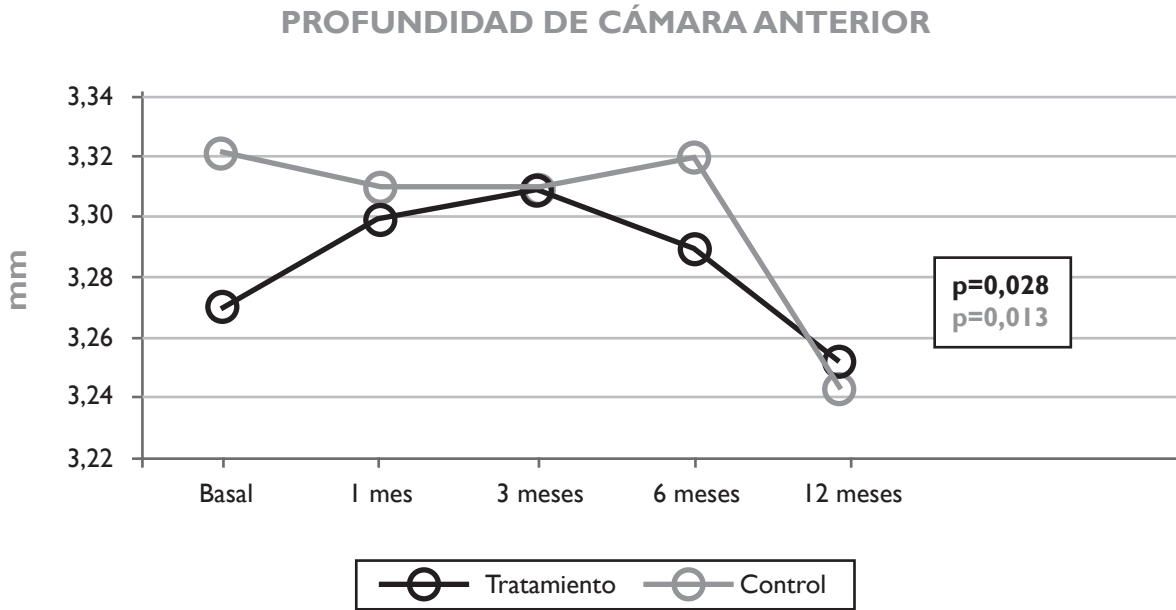


Figura 66. Evolución en el tiempo de la profundidad de cámara anterior en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 50. Cambio en el tiempo de la profundidad de cámara anterior y cambio en el tiempo de la profundidad de cámara anterior estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

CÁMARA ANTERIOR		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Profundidad de CA (mm)						
Basal		3,27(0,28)	3,32(0,27)			
1 mes		3,30(0,29)	3,31(0,27)	0,03 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,087
3 meses		3,31(0,30)	3,31(0,26)	0,03 (0,01)	-0,01 (0,01)	0,030
6 meses		3,29(0,32)	3,32(0,26)	0,02 (0,02)	0,00 (0,01)	0,480
12 meses		3,25(0,29)	3,24(0,29)	-0,03 (0,02)	-0,08 (0,03)*	0,123
p ₁		0,028	0,013			
Profundidad de CA ajustada por grado de queratocono (mm)						
Grado I	Basal	3,33 (0,30)	3,29 (0,33)			
	1 mes	3,34 (0,30)	3,30 (0,34)	0,01 (0,02)	0,01 (0,01)	0,974
	3 meses	3,35 (0,32)	3,28 (0,32)	0,02 (0,02)	-0,01 (0,01)	0,191
	6 meses	3,32 (0,31)	3,29 (0,31)	-0,02 (0,03)	0,00 (0,01)	0,567
	12 meses	3,28 (0,32)	3,25 (0,34)	-0,05 (0,02)	-0,04 (0,02)	0,770
p ₁		0,164	0,023			
Grado II y III	Basal	3,22 (0,27)	3,36 (0,19)			
	1 mes	3,26 (0,29)	3,33 (0,18)	0,04 (0,03)	-0,03 (0,02)	0,056
	3 meses	3,27 (0,29)	3,35 (0,19)	0,05 (0,02)	-0,01 (0,02)	0,091
	6 meses	3,27 (0,33)	3,36 (0,19)	0,05 (0,03)	-0,01 (0,02)	0,163
	12 meses	3,21 (0,28)	3,23 (0,26)	-0,01 (0,02)	-0,13 (0,05)*	0,063
p ₁		0,118	0,056			
Profundidad de CA ajustada por paquimetría (mm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	3,26 (0,30)	3,29 (0,25)			
	1 mes	3,29 (0,30)	3,26 (0,23)	0,03 (0,02)	-0,03 (0,01)	0,041
	3 meses	3,29 (0,32)	3,29 (0,25)	0,04 (0,02)	0,00 (0,02)	0,125
	6 meses	3,30 (0,33)	3,29 (0,23)	0,04 (0,02)	0,00 (0,02)	0,203
	12 meses	3,23 (0,31)	3,18 (0,28)	-0,03 (0,02)	-0,11 (0,04)*	0,083
p ₁		0,006	0,028			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	3,32 (0,26)	3,38 (0,30)			
	1 mes	3,34 (0,28)	3,40 (0,31)	0,02 (0,02)	0,02 (0,01)	0,885
	3 meses	3,35 (0,27)	3,36 (0,28)	0,03 (0,02)	-0,02 (0,02)	0,143
	6 meses	3,28 (0,28)	3,37 (0,30)	-0,05 (0,04)	0,00 (0,01)	0,321
	12 meses	3,30 (0,27)	3,35 (0,30)	-0,02 (0,04)	-0,03 (0,02)	0,838
p ₁		0,391	0,107			
Profundidad de CA ajustada por edad (mm)						
Edad <32 años	Basal	3,36 (0,23)	3,40 (0,19)			
	1 mes	3,37 (0,25)	3,37 (0,18)	0,02 (0,02)	-0,04 (0,02)	0,062
	3 meses	3,38 (0,24)	3,37 (0,19)	0,02 (0,02)	-0,03 (0,02)	0,030
	6 meses	3,32 (0,26)	3,39 (0,18)	-0,04 (0,03)	-0,01 (0,01)	0,443
	12 meses	3,33 (0,26)	3,34 (0,18)	-0,03 (0,02)	-0,06 (0,02)	0,300
p ₁		0,180	0,016			
Edad ≥ 32 años	Basal	3,21 (0,31)	3,26 (0,31)			
	1 mes	3,24 (0,32)	3,27 (0,33)	0,03 (0,03)	0,01 (0,01)	0,481
	3 meses	3,25 (0,34)	3,27 (0,31)	0,05 (0,02)	0,01 (0,02)	0,254
	6 meses	3,26 (0,37)	3,26 (0,30)	0,06 (0,03)	0,01 (0,02)	0,140
	12 meses	3,17 (0,32)	3,15 (0,35)	-0,03 (0,02)	-0,10 (0,05)	0,226
p ₁		0,012	0,062			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Tabla 51. Parámetros de cámara anterior efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificados por paquimetría y edad.

CÁMARA ANTERIOR Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Volumen de CA (mm³)			2,19	-4,71; 9,09	0,527	1,85	-4,75; 8,46	0,576
Volumen de CA (mm³)	Paquimetría (µm)	<475	6,13	-2,51; 14,76	0,159	4,99	-3,83; 13,81	0,259
		≥475	-4,44	-16,02; 7,13	0,428	-0,39	-11,40; 10,61	0,940
	Edad (años)	<32	3,36	-5,01; 11,74	0,416	4,18	-3,15; 11,52	0,250
		≥32	1,18	-10,11; 12,47	0,832	2,31	-8,51; 13,14	0,665
Profundidad de CA (mm)			0,05	-0,02; 0,12	0,138	0,05	-0,02; 0,11	0,161
Profundidad de CA (mm)	Paquimetría (µm)	<475	0,08	-0,01; 0,17	0,093	0,07	-0,02; 0,17	0,113
		≥475	0,01	-0,08; 0,09	0,882	0,02	-0,07; 0,11	0,590
	Edad (años)	<32	0,03	-0,03; 0,09	0,308	0,03	-0,03; 0,10	0,326
		≥32	0,07	-0,05; 0,19	0,254	0,08	-0,03; 0,20	0,172

2.2.PARÁMETROS DE SEGURIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL
2.2.1.Estudio endotelial

■ DENSIDAD CELULAR ENDOTELIAL:

Al comparar la densidad celular endotelial basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 52 y Figura 67).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El cambio a los 12 meses respecto a al nivel basal, no fue estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos de ambos grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 52).

A los 12 meses, en el 50% de los ojos del grupo de tratamiento la densidad celular endotelial disminuyó, frente al 45,70% de los ojos del grupo control.

En la densidad celular endotelial a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 55).

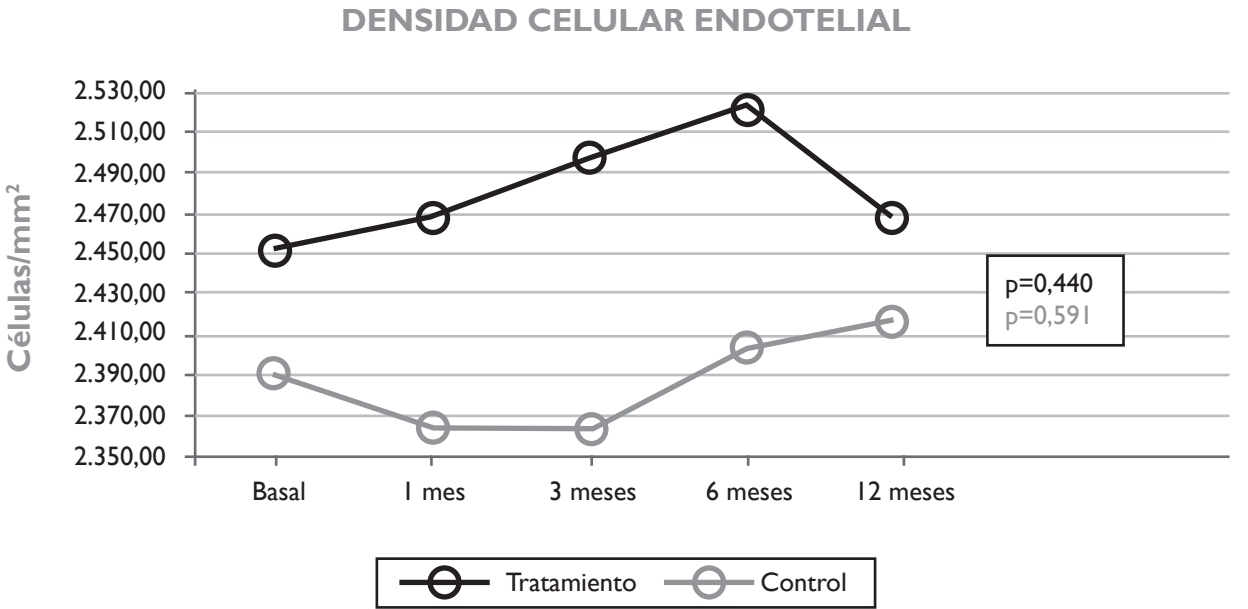


Figura 67. Evolución en el tiempo de la densidad celular endotelial en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 52. Cambio en el tiempo de la densidad celular endotelial y cambio en el tiempo de la densidad celular endotelial estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ESTUDIO ENDOTELIAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Densidad celular endotelial						
Basal		2451,88 (396,11)	2390,11 (503,11)			
1 mes		2468,66 (431,10)	2364,63 (491,46)	16,78 (45,39)	-25,44 (27,89)	0,431
3 meses		2493,15 (434,85)	2363,63 (484,25)	41,27 (32,43)	-26,48 (36,54)	0,171
6 meses		2524,55 (403,89)	2400,69 (512,09)	72,67 (38,22)	10,58 (48,17)	0,317
12 meses		2471,15 (406,22)	2417,50 (513,69)	19,27 (38,37)	27,39 (33,80)	0,874
p ₁		0,440	0,591			
Densidad celular endotelial estratificada por grado de queratocono (células/mm²)						
Grado I	Basal	2572,53 (293,72)	2417,69 (519,12)			
	1 mes	2552,18 (365,19)	2347,33 (521,39)	-20,35 (46,53)	-70,36 (41,62)	0,430
	3 meses	2559,43 (352,28)	2359,23 (518,32)	-13,10 (35,19)	-58,45 (39,05)	0,396
	6 meses	2670,41 (270,55)	2446,11 (589,93)	97,88 (49,26)	28,42 (76,86)	0,453
	12 meses	2532,86 (330,53)	2402,92 (547,80)	-39,67 (35,11)	-14,77 (36,37)	0,626
p ₁		0,061	0,410			
Grado II y III	Basal	2331,23 (455,58)	2362,54 (503,19)			
	1 mes	2385,13 (486,48)	2382,02 (477,33)	53,90 (78,56)	19,48 (34,67)	0,692
	3 meses	2426,87 (508,13)	2368,03 (465,88)	95,64 (51,93)	5,49 (62,13)	0,275
	6 meses	2378,69 (468,12)	2355,27 (436,77)	47,46 (59,44)	-7,27 (60,49)	0,524
	12 meses	2409,44 (473,72)	2432,09 (496,06)	78,21 (66,11)	69,55 (56,17)	0,921
p ₁		0,659	0,566			
Densidad celular endotelial estratificada por paquimetría (células/mm²)						
Paquimetría <475 µm	Basal	2418,32 (439,25)	2435,16 (360,37)			
	1 mes	2430,67 (480,99)	2436,75 (330,84)	12,35 (60,05)	1,59 (31,56)	0,880
	3 meses	2476,47 (495,50)	2413,40 (335,58)	58,15 (39,29)	-21,75 (48,09)	0,202
	6 meses	2493,51 (458,87)	2462,25 (389,24)	75,19 (44,84)	27,09 (73,85)	0,569
	12 meses	2432,83 (447,57)	2466,71 (338,41)	14,51 (47,02)	31,55 (46,50)	0,799
p ₁		0,509	0,764			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	2544,17 (240,71)	2312,31 (699,83)			
	1 mes	2573,12 (242,67)	2240,17 (690,30)	28,95 (47,16)	-72,14 (52,07)	0,186
	3 meses	2539,01 (208,72)	2277,66 (681,54)	-5,16 (56,42)	-34,65 (57,96)	0,728
	6 meses	2609,91 (181,07)	2294,36 (684,21)	65,74 (78,07)	-17,95 (35,59)	0,299
	12 meses	2576,54 (255,67)	2332,52 (739,32)	32,36 (67,80)	20,21 (47,98)	0,882
p ₁		0,772	0,429			
Densidad celular endotelial estratificada por edad (células/mm²)						
Edad <32 años	Basal	2610,44 (245,79)	2607,96 (337,37)			
	1 mes	2678,80 (294,27)	2621,21 (331,58)	68,36 (57,96)	13,26 (32,92)	0,416
	3 meses	2675,31 (253,21)	2624,87 (270,94)	64,86 (52,33)	16,91 (46,55)	0,500
	6 meses	2725,07 (205,61)	2597,39 (240,67)	114,63 (46,80)	-10,57 (54,79)	0,094
	12 meses	2689,26 (208,89)	2683,69 (269,69)	78,82 (50,42)	75,74 (49,42)	0,965
p ₁		0,307	0,364			
Edad ≥ 32 años	Basal	2313,14 (454,97)	2199,50 (554,67)			
	1 mes	2284,78 (454,95)	2140,20 (506,47)	-28,36 (68,04)	-59,30 (42,83)	0,703
	3 meses	2333,76 (501,95)	2135,05 (519,91)	20,63 (40,93)	-64,45 (54,69)	0,223
	6 meses	2349,09 (456,49)	2228,58 (623,77)	35,96 (58,66)	29,08 (78,01)	0,944
	12 meses	2280,30 (444,92)	2184,59 (568,46)	-32,84 (54,96)	-14,91 (45,09)	0,803
p ₁		0,709	0,515			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
 p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

■ COEFICIENTE DE VARIACIÓN:

Al comparar el coeficiente de variación basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 53 y Figura 68).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el mes 1 del subgrupo con edad <32 años, donde el grupo de tratamiento tuvo un aumento del coeficiente de variación de 4,47 (EE_M 2,16) y el grupo control un descenso de 1,15 (EE_M 1,60) (p=0,046). También se halló una diferencia estadísticamente significativa en el mes 12 del subgrupo con edad ≥32 años, donde el grupo de tratamiento tuvo un descenso del coeficiente variación de 4,06 (EE_M 2,10) y el grupo control un aumento de 1,97 (EE_M 1,94) (p=0,043). El cambio a los 12 meses respecto a al nivel basal, no fue estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos de ambos grupos. La evolución en el tiempo del coeficiente de variación fue estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento en el subgrupo con paquimetría <475 µm (p=0,033) y en el subgrupo con edad ≥32 años (p=0,036) (Tabla 53).

El coeficiente de variación disminuyó en el 66,70% de los ojos del grupo de tratamiento al final del seguimiento, a diferencia del grupo control donde este parámetro disminuyó en el 46,70% de los ojos.

En el coeficiente de variación a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 55).

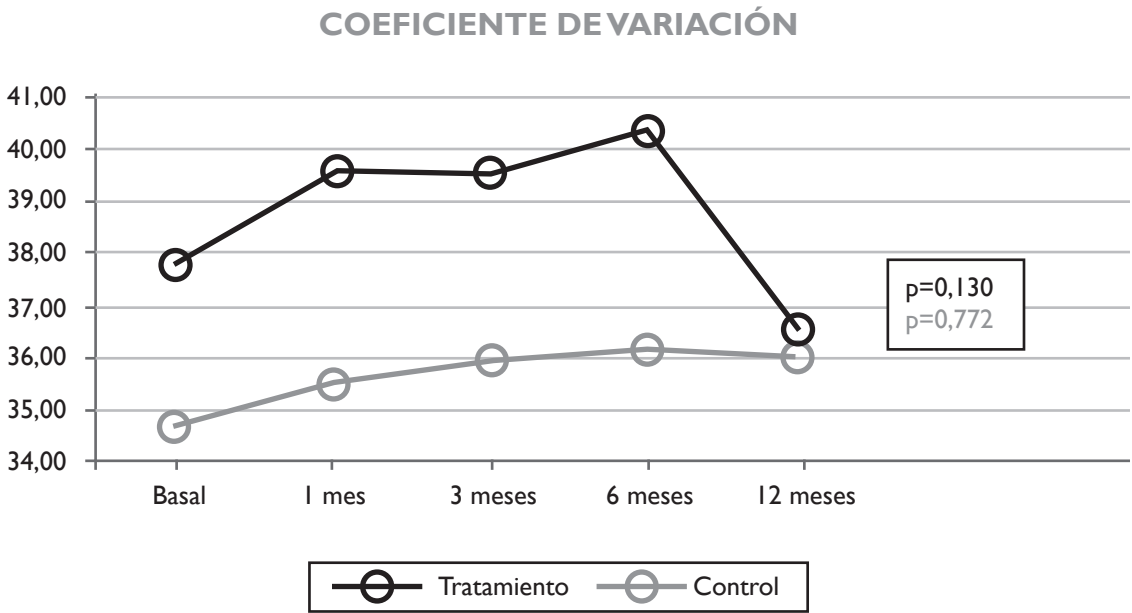


Figura 68. Evolución en el tiempo del coeficiente de variación endotelial en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 53. Cambio en el tiempo del coeficiente de variación y cambio en el tiempo del coeficiente de variación estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ESTUDIO ENDOTELIAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Coeficiente de variación						
Basal		37,82(9,82)	34,73(8,41)			
1 mes		39,64(8,33)	35,58(7,59)	1,82 (1,32)	0,85 (1,25)	0,596
3 meses		39,60(10,63)	35,97(7,44)	1,79 (1,79)	1,24 (1,16)	0,800
6 meses		40,35(10,31)	36,22(6,53)	2,54 (1,53)	1,49 (1,16)	0,588
12 meses		36,48(8,09)	35,93(7,85)	-1,33 (1,68)	1,20 (1,17)	0,222
p ₁		0,130	0,772			
Coeficiente de variación estratificado por grado de queratocono						
Grado I	Basal	36,24 (8,81)	31,35 (8,32)			
	1 mes	38,31 (7,78)	34,83 (9,30)	2,07 (1,51)	3,48 (1,89)	0,564
	3 meses	38,07 (9,11)	35,08 (9,41)	1,83 (2,55)	3,73 (1,33)	0,516
	6 meses	38,03 (6,02)	34,54 (5,15)	1,79 (2,18)	3,19 (1,83)	0,626
	12 meses	35,15 (5,73)	32,21 (4,37)	-1,09 (2,00)	0,85 (1,71)	0,466
	p ₁	0,471	0,164			
Grado II y III	Basal	39,39 (10,81)	38,11 (7,27)			
	1 mes	40,97 (8,92)	36,33 (5,62)	1,58 (2,20)	-1,77 (1,40)	0,210
	3 meses	41,13 (12,08)	36,87 (4,95)	1,74 (2,61)	-1,24 (1,70)	0,347
	6 meses	42,68 (13,13)	37,90 (7,47)	3,29 (2,21)	-0,21 (1,36)	0,189
	12 meses	37,82 (9,95)	39,65 (8,88)	-1,57 (2,79)	1,54 (1,64)	0,344
	p ₁	0,433	0,226			
Coeficiente de variación estratificado por paquimetría						
Paquimetría <475 µm	Basal	38,18 (10,35)	35,44 (8,30)			
	1 mes	40,59 (8,47)	34,39 (7,31)	2,41 (1,61)	-1,05 (1,61)	0,139
	3 meses	40,49 (10,38)	35,38 (5,51)	2,31 (1,89)	-0,06 (1,53)	0,346
	6 meses	42,79 (10,70)	35,76 (6,89)	4,61 (1,71)	0,32 (1,17)	0,051
	12 meses	37,21 (9,04)	37,38 (8,79)	-0,97 (1,99)	1,94 (1,49)	0,262
	p ₁	0,033	0,332			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	36,81 (8,77)	33,50 (8,85)			
	1 mes	37,01 (7,86)	37,63 (7,98)	0,20 (2,24)	4,14 (1,64)	0,164
	3 meses	37,15 (11,61)	36,99 (10,21)	0,34 (4,47)	3,49 (1,58)	0,464
	6 meses	33,64 (5,17)	37,01 (6,10)	-3,18 (2,46)	3,51 (2,40)	0,074
	12 meses	34,49 (4,45)	33,42 (5,35)	-2,33 (3,33)	-0,08 (1,90)	0,541
	p ₁	0,778	0,130			
Coeficiente de variación estratificado por edad						
Edad <32 años	Basal	35,41 (6,09)	35,14 (5,72)			
	1 mes	39,89 (8,94)	33,99 (7,82)	4,47 (2,16)	-1,15 (1,60)	0,046
	3 meses	36,31 (9,71)	35,81 (7,84)	0,90 (2,32)	0,66 (1,35)	0,931
	6 meses	38,28 (5,64)	35,70 (6,92)	2,87 (1,82)	0,56 (1,91)	0,388
	12 meses	37,19 (8,28)	35,46 (4,79)	1,79 (2,52)	0,31 (1,20)	0,603
	p ₁	0,373	0,843			
Edad ≥ 32 años	Basal	39,92 (12,01)	34,37 (10,40)			
	1 mes	39,43 (8,05)	36,97 (7,35)	-0,49 (1,41)	2,61 (1,82)	0,188
	3 meses	42,49 (10,84)	36,12 (7,34)	2,56 (2,73)	1,75 (1,85)	0,807
	6 meses	42,17 (13,05)	36,67 (6,37)	2,24 (2,44)	2,31 (1,43)	0,983
	12 meses	35,86 (8,14)	36,34 (9,95)	-4,06 (2,10)	1,97 (1,94)	0,043
	p ₁	0,036	0,600			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

PORCENTAJE DE HEXAGONALIDAD:

Al comparar el porcentaje de hexagonalidad basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 54 y Figura 69).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 54). El cambio a los 12 meses respecto a al nivel basal, no fue estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos de ambos grupos. La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en los subgrupos de tratamiento con grado I de queratocono, paquimetría <475 µm y con edad ≥32 años (p=0,030, p=0,010 y p=0,002 respectivamente) (Tabla 54).

Al final del seguimiento, el porcentaje de hexagonalidad disminuyó en el 50% de los ojos del grupo de tratamiento y a diferencia del grupo control donde en el 60% de los ojos el porcentaje de hexagonalidad permaneció estable.

En el porcentaje de hexagonalidad a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 55).

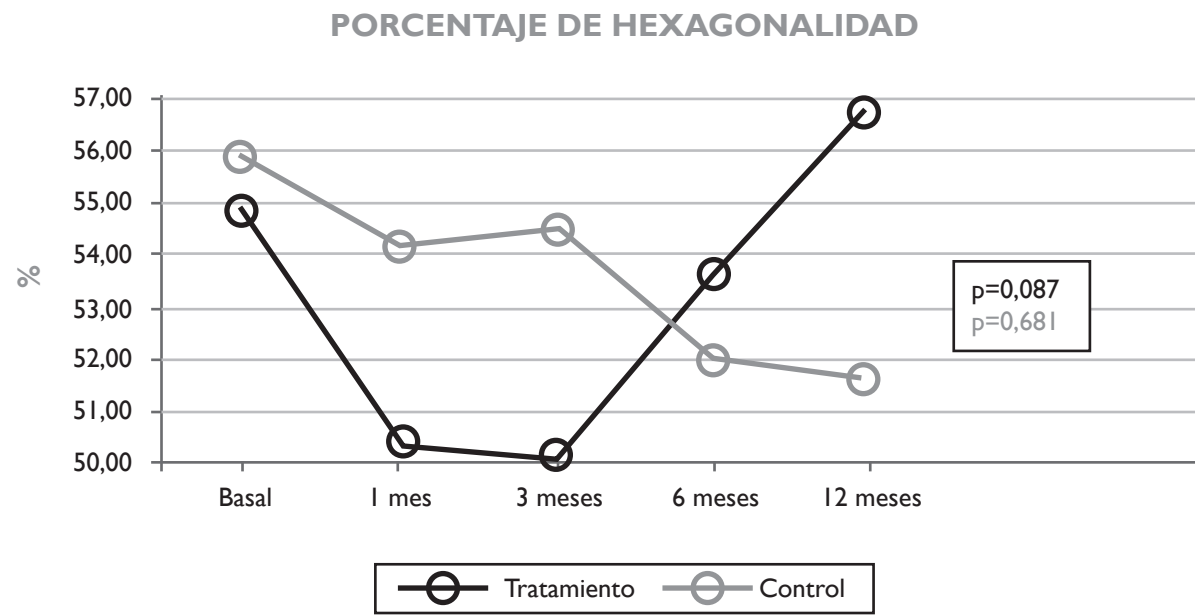


Figura 69. Evolución en el tiempo del porcentaje de hexagonalidad endotelial en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 54. Cambio en el tiempo del porcentaje de hexagonalidad y cambio en el tiempo del porcentaje de hexagonalidad estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

ESTUDIO ENDOTELIAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
Porcentaje de hexagonalidad (%)						
Basal		54,93 (14,87)	55,87(16,54)			
1 mes		50,33 (14,17)	54,17 (15,02)	-4,60 (2,26)	-1,70 (3,65)	0,503
3 meses		50,10 (15,79)	54,53 (16,64)	-4,83 (2,86)	-1,33 (3,28)	0,424
6 meses		53,47 (15,82)	52,03 (13,97)	-1,47 (2,68)	-3,83 (3,09)	0,565
12 meses		56,73 (14,73)	51,80 (15,94)	1,80 (2,85)	-4,07 (3,90)	0,229
p ₁		0,087	0,681			
Porcentaje de hexagonalidad estratificado por grado de queratocono (%)						
Grado I	Basal	57,07 (15,44)	58,07 (16,88)			
	1 mes	48,07 (14,59)	53,60 (14,72)	-9,00 (2,79)	-4,47 (5,64)	0,478
	3 meses	52,20 (18,40)	55,40 (15,90)	-4,87 (4,55)	-2,67 (5,21)	0,753
	6 meses	55,67 (16,16)	52,13 (12,12)	-1,40 (3,85)	-5,93 (4,64)	0,458
	12 meses	62,00 (13,20)	52,87 (17,32)	4,93 (4,10)	-5,20 (6,46)	0,196
	p ₁	0,030	0,793			
Grado II y III	Basal	52,80 (14,50)	53,67 (16,46)			
	1 mes	52,60 (13,88)	54,73 (15,81)	-0,20 (3,26)	1,07 (4,73)	0,827
	3 meses	48,00 (12,99)	53,67 (17,86)	-4,80 (3,64)	0,00 (4,14)	0,391
	6 meses	51,27 (15,70)	51,93 (16,05)	-1,53 (3,87)	-1,73 (4,16)	0,972
	12 meses	51,47 (14,69)	50,73 (14,97)	-1,33 (3,92)	-2,93 (4,58)	0,793
	p ₁	0,653	0,865			
Porcentaje de hexagonalidad estratificado por paquimetría (%)						
Paquimetría <475 µm	Basal	53,41 (16,10)	53,89 (15,69)			
	1 mes	48,36 (14,15)	55,26 (17,02)	-5,05 (2,68)	1,37 (4,31)	0,201
	3 meses	50,36 (16,40)	53,11 (18,42)	-3,05 (3,53)	-0,79 (4,76)	0,701
	6 meses	48,18 (12,99)	53,89 (14,44)	-5,23 (2,87)	0,00 (3,27)	0,234
	12 meses	57,23 (15,86)	50,16 (17,05)	3,82 (2,81)	-3,74 (5,08)	0,185
	p ₁	0,010	0,798			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	59,13 (10,68)	59,27 (18,15)			
	1 mes	55,75 (13,66)	52,27 (11,27)	-3,38 (4,47)	-7,00 (6,60)	0,681
	3 meses	49,38 (15,03)	57,00 (13,45)	-9,75 (4,43)	-2,27 (3,77)	0,215
	6 meses	68,00 (14,18)	48,82 (13,15)	8,88 (4,83)	-10,45 (5,93)	0,129
	12 meses	55,38 (11,90)	54,64 (14,15)	-3,75 (7,40)	-4,64 (6,32)	0,929
	p ₁	0,084	0,278			
Porcentaje de hexagonalidad estratificado por edad (%)						
Edad <32 años	Basal	58,21 (13,38)	57,71 (15,16)			
	1 mes	49,93 (14,15)	54,00 (12,73)	-8,29 (3,31)	-3,71 (3,86)	0,377
	3 meses	52,00 (19,38)	56,57 (14,45)	-6,21 (4,95)	-1,14 (4,51)	0,455
	6 meses	55,21 (18,42)	52,29 (13,06)	-3,00 (5,22)	-5,43 (5,02)	0,740
	12 meses	51,86 (13,68)	53,00 (13,99)	-6,36 (3,25)	-4,71 (3,83)	0,746
	p ₁	0,418	0,538			
Edad ≥ 32 años	Basal	52,06 (15,94)	54,25 (17,98)			
	1 mes	50,69 (14,65)	54,31 (17,20)	-1,38 (2,96)	0,06 (6,05)	0,833
	3 meses	48,44 (12,26)	52,75 (18,62)	-3,63 (3,31)	-1,50 (4,85)	0,720
	6 meses	51,94 (13,58)	51,81 (15,15)	-0,13 (2,28)	-2,44 (3,89)	0,612
	12 meses	61,00 (14,68)	50,75 (17,87)	8,94 (3,75)	-3,50 (6,63)	0,113
	p ₁	0,002	0,898			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 55. Estudio endotelial efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y edad.

ESTUDIO ENDOTELIAL			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Densidad celular endotelial			-3,64	-105,73;98,45	0,943	2,67	-95,00; 100,32	0,957
Densidad celular endotelial (células/mm²)	Paquimetría (µm)	<475	-19,52	-150,56 ; 111,51	0,765	-1,52	-133,03; 129,98	0,981
		≥475	9,76	-170,20; 189,72	0,910	67,04	-189,33; 98,23	0,508
	Edad (años)	<32	4,00	-116,92; 124,92	0,946	20,14	-105,32; 145,61	0,743
		≥32	-9,72	-156,08; 136,65	0,893	-18,95	-166,18; 128,27	0,794
Coeficiente de variación (%)			-0,99	-4,44; 2,45	0,564	-0,67	-4,02; 2,68	0,689
Coeficiente de variación (%)	Paquimetría (µm)	<475	-1,74	-6,34; 2,86	0,449	-1,17	-5,95; 3,61	0,622
		≥475	0,15	-4,36; 4,67	0,943	-2,24	-5,51; 1,03	0,163
	Edad (años)	<32	1,64	-3,44; 6,72	0,513	2,60	-2,66; 7,87	0,317
		≥32	-3,64	-8,54; 1,27	0,140	-4,35	-9,06; 0,36	0,069
Coeficiente de hexagonalidad (%)			5,18	-2,15; 12,88	0,183	5,00	-2,70; 12,70	1,990
Coeficiente de hexagonalidad (%)	Paquimetría (µm)	<475	7,26	-2,45; 16,98	0,138	7,29	-2,89; 17,48	0,155
		≥475	0,73	-12,72; 14,19	0,910	4,64	-8,45; 17,73	0,459
	Edad (años)	<32	-1,41	-10,55; 7,73	0,753	-3,00	-12,43; 6,44	0,517
		≥32	10,60	-1,28; 22,49	0,079	11,16	-1,00; 23,32	0,071

2.2.2.Grosor macular

Al comparar el grosor macular central basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal y la evolución en el tiempo del grosor macular no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos (Tabla 56 y Figura 70).

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El cambio a los 12 meses respecto a al nivel basal, no fue estadísticamente significativo en ninguno de los subgrupos de ambos grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Tabla 56).

En el grosor macular a los 12 meses ajustado por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 57).

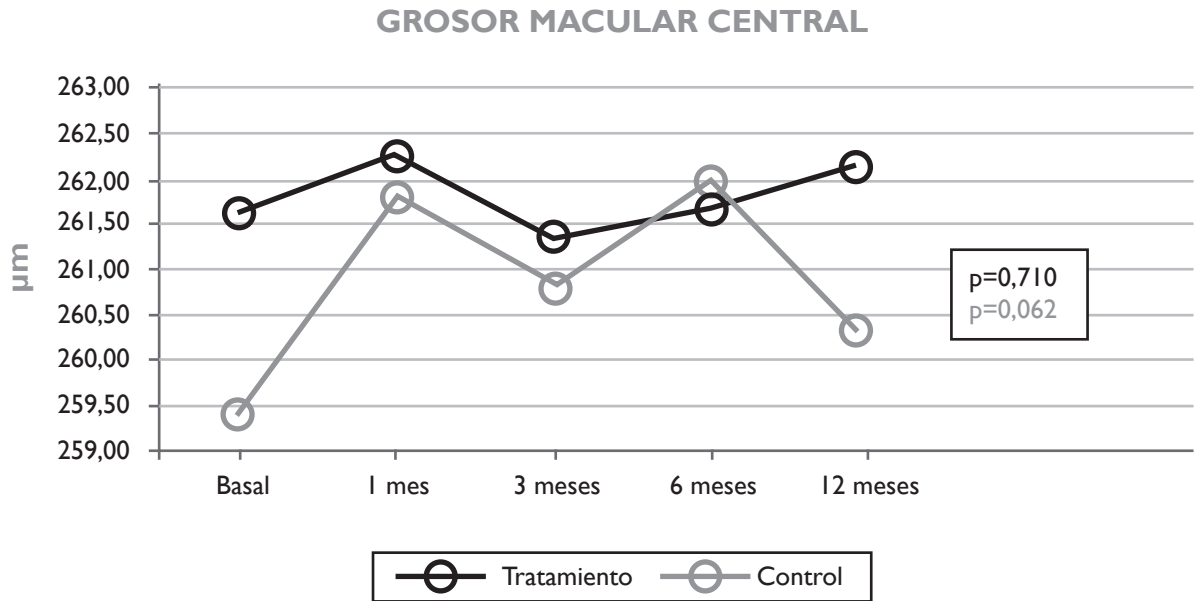


Figura 70 Evolución en el tiempo del grosor macular central en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 56. Cambio en el tiempo del grosor macular central y cambio en el tiempo del grosor macular central estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

GROSOR MACULAR CENTRAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Grosor macular central (µm)						
Basal		261,63 (14,82)	259,43 (13,72)			
1 mes		262,27 (13,62)	261,83 (12,93)	0,63 (0,90)	2,40 (0,74)	0,134
3 meses		261,37 (14,40)	260,83 (12,99)	-0,27 (0,64)	1,40 (1,10)	0,196
6 meses		261,67 (14,62)	262,03 (13,37)	0,03 (0,69)	2,60 (0,88)	0,250
12 meses		262,13 (13,81)	260,33 (12,41)	0,50 (0,74)	0,90 (0,54)	0,664
p ₁		0,710	0,062			
Grosor macular central estratificado por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	260,87 (18,33)	259,87 (15,30)			
	1 mes	260,67 (16,36)	262,33 (13,58)	-0,20 (1,17)	2,47 (1,17)	0,117
	3 meses	260,40 (17,53)	258,67 (13,29)	-0,47 (0,79)	-1,20 (1,72)	0,701
	6 meses	259,73 (16,72)	261,33 (14,32)	-1,13 (0,79)	1,47 (1,51)	0,139
	12 meses	261,00 (17,10)	260,40 (13,25)	0,13 (0,62)	0,53 (0,83)	0,704
p ₁		0,564	0,118			
Grado II y III	Basal	262,40 (10,87)	259,00 (12,49)			
	1 mes	263,87 (10,55)	261,33 (12,71)	1,47 (1,37)	2,33 (0,95)	0,607
	3 meses	262,33 (10,97)	263,00 (12,76)	-0,07 (1,03)	4,00 (1,06)	0,111
	6 meses	263,60 (12,45)	262,73 (12,82)	1,20 (1,08)	3,73 (0,85)	0,076
	12 meses	263,27 (10,00)	260,27 (11,97)	0,87 (1,37)	1,27 (0,70)	0,796
p ₁		0,715	0,200			
Grosor macular central estratificado por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	259,32 (15,23)	258,00 (13,62)			
	1 mes	259,86 (14,64)	259,79 (12,57)	0,55 (1,00)	1,79 (0,88)	0,362
	3 meses	258,77 (14,21)	259,05 (13,06)	-0,55 (0,70)	1,05 (1,64)	0,352
	6 meses	259,41 (15,42)	260,47 (13,53)	0,09 (0,85)	2,47 (1,03)	0,080
	12 meses	260,09 (14,31)	258,37 (12,12)	0,77 (0,98)	0,37 (0,70)	0,747
p ₁		0,594	0,219			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	268,00 (12,29)	261,91 (14,22)			
	1 mes	268,88 (7,60)	265,36 (13,39)	0,88 (2,07)	3,45 (1,32)	0,286
	3 meses	268,50 (13,21)	263,91 (12,88)	0,50 (1,46)	2,00 (1,11)	0,417
	6 meses	267,88 (10,56)	264,73 (13,28)	-0,13 (1,20)	2,82 (1,67)	0,203
	12 meses	267,75 (11,27)	263,73 (12,74)	-0,25 (0,65)	1,82 (0,81)	0,077
p ₁		0,853	0,165			
Grosor macular central estratificado por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	260,36 (15,01)	258,29 (13,49)			
	1 mes	262,71 (13,05)	261,00 (12,42)	2,36 (1,33)	2,71 (1,16)	0,841
	3 meses	260,36 (15,35)	260,36 (13,15)	0,00 (0,98)	2,07 (1,65)	0,291
	6 meses	260,50 (13,56)	261,36 (13,48)	0,14 (1,00)	3,07 (1,50)	0,117
	12 meses	261,43 (14,17)	259,57 (11,93)	1,07 (0,87)	1,29 (0,77)	0,855
p ₁		0,300	0,350			
Edad ≥ 32 años	Basal	262,75 (15,06)	260,44 (14,30)			
	1 mes	261,88 (14,53)	262,56 (13,73)	-0,88 (1,12)	2,13 (0,98)	0,053
	3 meses	262,25 (13,96)	261,25 (13,27)	-0,50 (0,86)	0,81 (1,52)	0,458
	6 meses	262,69 (15,85)	262,63 (13,69)	-0,06 (0,99)	2,19 (1,04)	0,126
	12 meses	262,75 (13,93)	261,00 (13,17)	0,00 (1,17)	0,56 (0,77)	0,691
p ₁		0,215	0,069			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

Tabla 57. Grosor macular central efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y edad.

GROSOR MACULAR CENTRAL			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
Grosor macular central (µm)			-0,16	-1,83; 1,51	0,847	-0,13	-1,83; 1,56	0,874
Grosor macular central (µm)	Paquimetría (µm)	<475	0,55	-1,76; 2,87	0,630	0,630	-1,65; 3,16	0,528
		≥475	-1,41	-3,36; 0,54	0,144	-1,47	-3,62; 0,67	0,163
	Edad (años)	<32	-0,01	-2,16; 2,15	0,998	0,72	-1,23; 2,67	0,452
		≥32	-0,31	-2,98; 2,36	0,816	-0,27	-3,03; 2,49	0,842

2.2.3.Haze corneal

Para realizar el estudio estadístico de esta variable, se otorgó valor 1 a la ausencia de *haze*, valor 2 a la aparición de *haze* leve, valor 3 a la aparición de *haze* moderado y valor 4 a la aparición de *haze* grave.

Al comparar el *haze* corneal basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, se halló una diferencia estadísticamente significativa en mes 1, 3 y 6. La mayor diferencia fue en el mes 3, donde el grupo de tratamiento tuvo un empeoramiento del *haze* de 0,43 (EE_M 0,10), a diferencia del grupo control donde no hubo cambios (p=0,000) (Tabla 58). Los cambios registrados en ambos grupos tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (p=0,000 en ambos grupos) (Figura 71).

En el grupo de tratamiento el número de pacientes con algún grado de *haze* corneal varió durante el seguimiento. En el mes 1 fueron 10 pacientes los que presentaron *haze* corneal (33,33%), en el mes 3 fueron 12 pacientes (40,00%) y en el mes 6 fueron 6 pacientes (20,00%). A los 12 meses, en ninguno de los pacientes de ambos grupos se encontró *haze* corneal. En total, se observó *haze* corneal en 16 pacientes del grupo de tratamiento (53,33%) en algún momento del seguimiento. En el grupo control ningún paciente presentó esta reacción estromal corneal.

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una mayor diferencia estadísticamente significativa en el mes 3 en todos los subgrupos (Tabla 58). Los cambios registrados en todos los subgrupos de ambos grupos tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Tabla 58).

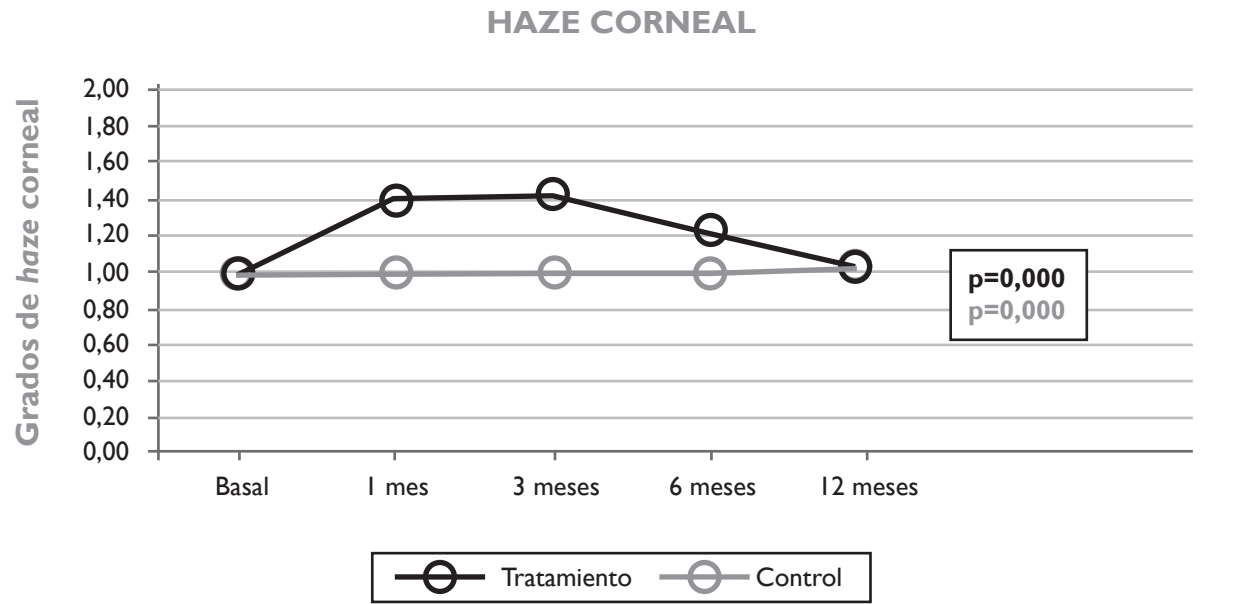


Figura 71 Evolución en el tiempo del *haze* corneal en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 58. Cambio en el tiempo del *haze* estromal corneal y cambio en el tiempo del *haze* estromal corneal estratificado por grado de queratocono, paquimetría y edad.

HAZE CORNEAL		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
Haze						
Basal		1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
1 mes		1,37 (0,56)	1,00 (0,00)	0,37 (0,10)	0,00 (0,00)	0,001
3 meses		1,43 (0,57)	1,00 (0,00)	0,43 (0,10)	0,00 (0,00)	0,000
6 meses		1,23 (0,50)	1,00 (0,00)	0,23 (0,09)	0,00 (0,00)	0,014
12 meses		1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,000	0,000			
Haze estratificado por grado de queratocono (µm)						
Grado I	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,33 (0,49)	1,00 (0,00)	0,33 (0,13)	0,00 (0,00)	0,013
	3 meses	1,40 (0,63)	1,00 (0,00)	0,40 (0,16)	0,00 (0,00)	0,021
	6 meses	1,27 (0,59)	1,00 (0,00)	0,27 (0,15)	0,00 (0,00)	0,093
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,049	0,000			
Grado II y III	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,40 (0,63)	1,00 (0,00)	0,40 (0,16)	0,00 (0,00)	0,021
	3 meses	1,47 (0,52)	1,00 (0,00)	0,47 (0,13)	0,00 (0,00)	0,002
	6 meses	1,20 (0,41)	1,00 (0,00)	0,20 (0,11)	0,00 (0,00)	0,072
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,007	0,000			
Haze estratificado por paquimetría (µm)						
Paquimetría <475 µm	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,36 (0,49)	1,00 (0,00)	0,36 (0,10)	0,00 (0,00)	0,003
	3 meses	1,45 (0,60)	1,00 (0,00)	0,45 (0,13)	0,00 (0,00)	0,002
	6 meses	1,32 (0,57)	1,00 (0,00)	0,32 (0,12)	0,00 (0,00)	0,019
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,001	0,000			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,38 (0,74)	1,00 (0,00)	0,38 (0,26)	0,00 (0,00)	0,109
	3 meses	1,38 (0,52)	1,00 (0,00)	0,38 (0,18)	0,00 (0,00)	0,026
	6 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,000	0,000			
Haze estratificado por edad (µm)						
Edad <32 años	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,50 (0,65)	1,00 (0,00)	0,50 (0,17)	0,00 (0,00)	0,008
	3 meses	1,43 (0,51)	1,00 (0,00)	0,43 (0,14)	0,00 (0,00)	0,004
	6 meses	1,29 (0,61)	1,00 (0,00)	0,29 (0,16)	0,00 (0,00)	0,092
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,020	0,000			
Edad ≥ 32 años	Basal	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)			
	1 mes	1,25 (0,45)	1,00 (0,00)	0,25 (0,11)	0,00 (0,00)	0,033
	3 meses	1,44 (0,63)	1,00 (0,00)	0,44 (0,16)	0,00 (0,00)	0,009
	6 meses	1,19 (0,40)	1,00 (0,00)	0,19 (0,10)	0,00 (0,00)	0,073
	12 meses	1,00 (0,00)	1,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-
p ₁		0,024	0,000			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

2.3.RESULTADOS DEL CONTROL TENSIONAL

2.3.1.PIO medida con tonómetro de Perkins®, Pascal® e Icare®

■ TONÓMETRO DE APLANACIÓN DE PERKINS®:

Al comparar la PIO basal medida con el tonómetro de Perkins® con cada una de las visitas entre ambos grupos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la visita del mes 6. En el grupo de tratamiento la PIO medida con Perkins® aumentó 0,57 mmHg (EE_M 0,46) respecto el valor basal, mientras que en el grupo control disminuyó 0,93 mmHg (EE_M 0,53) (p=0,037). El cambio encontrado a los 12 meses respecto al valor basal no fue estadísticamente significativo en ninguno de los dos grupos, al igual que la evolución en el tiempo (Figura 72 y Tabla 59).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el mes 6 en el subgrupo con queratocono grado II-III y en el subgrupo con edad <32 años (p=0,045 y p=0,023 respectivamente). A los 12 meses, la PIO medida con Perkins® no tuvo diferencias estadísticamente significativas respecto al valor basal en ninguno de los subgrupos. La evolución a lo largo de las visitas fue estadísticamente significativa en el subgrupo de tratamiento con paquimetría <475 µm y en el subgrupo con edad ≥32 años (p=0,037 y p=0,045 respectivamente)(Tabla 59).

En la PIO medida con el tonómetro de Perkins® a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 62).

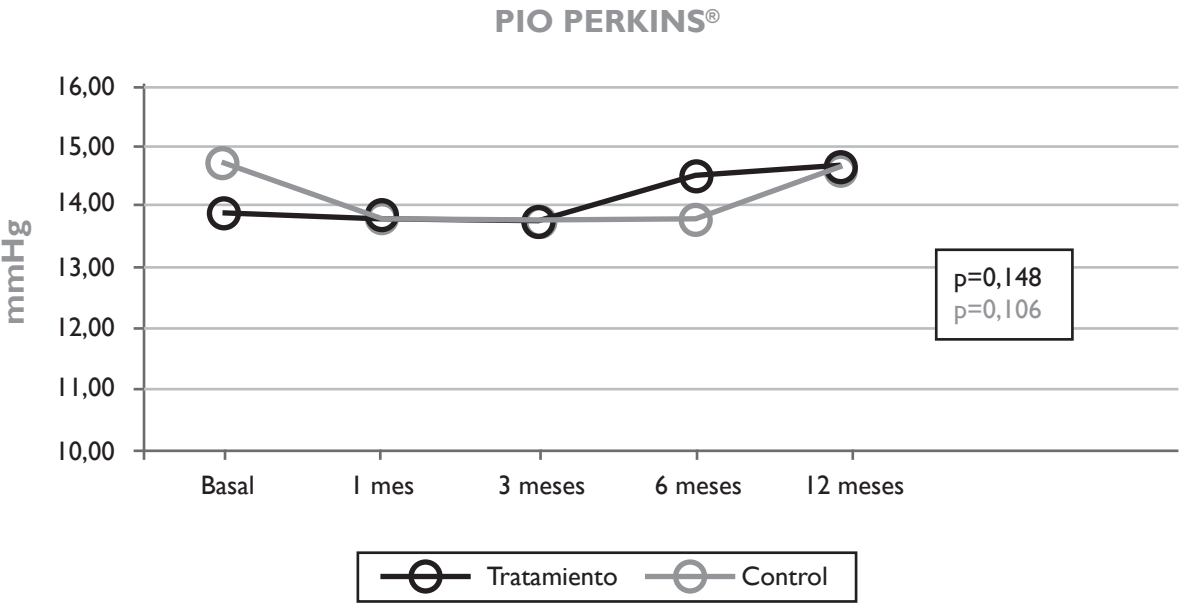


Figura 72 Evolución en el tiempo de la PIO medida con tonómetro de Perkins® en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 59. Cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro de Perkins® y cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro de Perkins® estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PRESIÓN INTRAOCULAR		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
PIO medida con tonómetro de Perkins® (mmHg)						
Basal		13,93 (3,00)	14,73 (2,78)			
1 mes		13,80 (2,96)	13,97 (2,93)	-0,13 (0,41)	-0,77 (0,48)	0,321
3 meses		13,77 (2,96)	13,73 (2,56)	-0,17 (0,43)	-1,00 (0,50)	0,211
6 meses		14,50 (2,90)	13,80 (2,55)	0,57 (0,46)	-0,93 (0,53)	0,037
12 meses		14,67 (2,41)	14,80 (3,18)	0,73 (0,46)	0,07 (0,56)	0,362
p ₁		0,148	0,106			
PIO medida con tonómetro de Perkins® estratificada por grado de queratocono (mmHg)						
Grado I	Basal	14,00 (2,85)	14,60 (2,44)			
	1 mes	13,20 (3,28)	13,20 (3,03)	-0,80 (0,66)	-1,40 (0,70)	0,538
	3 meses	13,53 (2,72)	13,07 (2,19)	-0,47 (0,74)	-1,53 (0,68)	0,295
	6 meses	14,13 (2,59)	14,00 (2,53)	0,13 (0,60)	-0,60 (0,69)	0,429
	12 meses	14,47 (1,77)	13,87 (2,82)	0,47 (0,49)	-0,73 (0,75)	0,189
	p ₁	0,317	0,204			
Grado II y III	Basal	13,87 (3,25)	14,87 (3,16)			
	1 mes	14,40 (2,59)	14,73 (2,71)	0,53 (0,46)	-0,13 (0,64)	0,403
	3 meses	14,00 (3,25)	14,40 (2,80)	0,13 (0,46)	-0,47 (0,74)	0,494
	6 meses	14,87 (3,23)	13,60 (2,64)	1,00 (0,70)	-1,27 (0,83)	0,045
	12 meses	14,87 (2,97)	15,73 (3,33)	1,00 (0,80)	0,87 (0,80)	0,907
	p ₁	0,379	0,091			
PIO medida con tonómetro de Perkins® estratificada por paquimetría (mmHg)						
Paquimetría <475 µm	Basal	13,73 (3,10)	15,00 (3,14)			
	1 mes	13,41 (3,16)	14,32 (3,32)	-0,32 (0,50)	-0,68 (0,67)	0,658
	3 meses	13,50 (3,02)	14,00 (2,73)	-0,23 (0,45)	-1,00 (0,58)	0,289
	6 meses	14,36 (2,95)	14,11 (2,71)	0,64 (0,48)	-0,89 (0,73)	0,081
	12 meses	14,77 (2,58)	15,26 (3,33)	1,05 (0,54)	0,26 (0,76)	0,398
	p ₁	0,037	0,288			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	14,50 (2,83)	14,27 (2,05)			
	1 mes	14,88 (2,17)	13,36 (2,11)	0,38 (0,75)	-0,91 (0,65)	0,216
	3 meses	14,50 (2,83)	13,27 (2,28)	0,00 (1,10)	-1,00 (0,97)	0,508
	6 meses	14,88 (2,90)	13,27 (2,28)	0,38 (1,16)	-1,00 (0,75)	0,313
	12 meses	14,38 (2,00)	14,00 (2,86)	-0,13 (0,90)	-0,27 (0,80)	0,904
	p ₁	0,975	0,598			
PIO medida con tonómetro de Perkins® estratificada por edad (mmHg)						
Edad <32 años	Basal	14,07 (3,32)	15,36 (2,84)			
	1 mes	14,29 (3,15)	14,79 (2,97)	0,21 (0,56)	-0,57 (0,71)	0,391
	3 meses	13,50 (3,11)	13,93 (2,23)	-0,57 (0,66)	-1,43 (0,64)	0,358
	6 meses	14,14 (2,51)	13,43 (1,83)	0,07 (0,63)	-1,93 (0,53)	0,023
	12 meses	14,21 (2,12)	14,36 (3,00)	0,14 (0,56)	-1,00 (0,82)	0,261
	p ₁	0,760	0,053			
Edad ≥ 32 años	Basal	13,81 (2,81)	14,19 (2,69)			
	1 mes	13,38 (2,82)	13,25 (2,79)	-0,44 (0,61)	-0,94 (0,67)	0,585
	3 meses	14,00 (2,90)	13,56 (2,87)	0,19 (0,56)	-0,63 (0,76)	0,399
	6 meses	14,81 (3,25)	14,13 (3,07)	1,00 (0,66)	-0,06 (0,84)	0,327
	12 meses	15,06 (2,64)	15,19 (3,37)	1,25 (0,70)	1,00 (0,71)	0,804
	p ₁	0,045	0,140			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
 p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.

TONÓMETRO DE CONTORNO DINÁMICO DE PASCAL®.

Al comparar la PIO basal medida con el tonómetro de Pascal® con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, el cambio en la PIO respecto al valor basal fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento, con un incremento medio de 1,46 mmHg (IC95% -0,46; -2,47) (p=0,006). La evolución a lo largo del seguimiento fue estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento a diferencia del grupo control (p=0,023) (Figura 73 y Tabla 60).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en el mes 12 en el subgrupo con grado de queratocono I (p=0,008). La evolución en el tiempo también fue estadísticamente significativa en este subgrupo de tratamiento (p=0,002). A los 12 meses, el cambio de la PIO medida con Pascal® fue estadísticamente significativo en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono I, con paquimetría <475 µm y con edad ≥32 años, con un aumento medio de 1,94 mmHg (IC95% -0,58; -3,30) (p=0,009) y de 1,47 mmHg (IC95% -0,20; -2,73) (p=0,025) y de 1,99 mmHg (-0,28; -3,71) (p=0,025) respectivamente (Tabla 60).

En la PIO medida con el tonómetro de Pascal® a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 62).

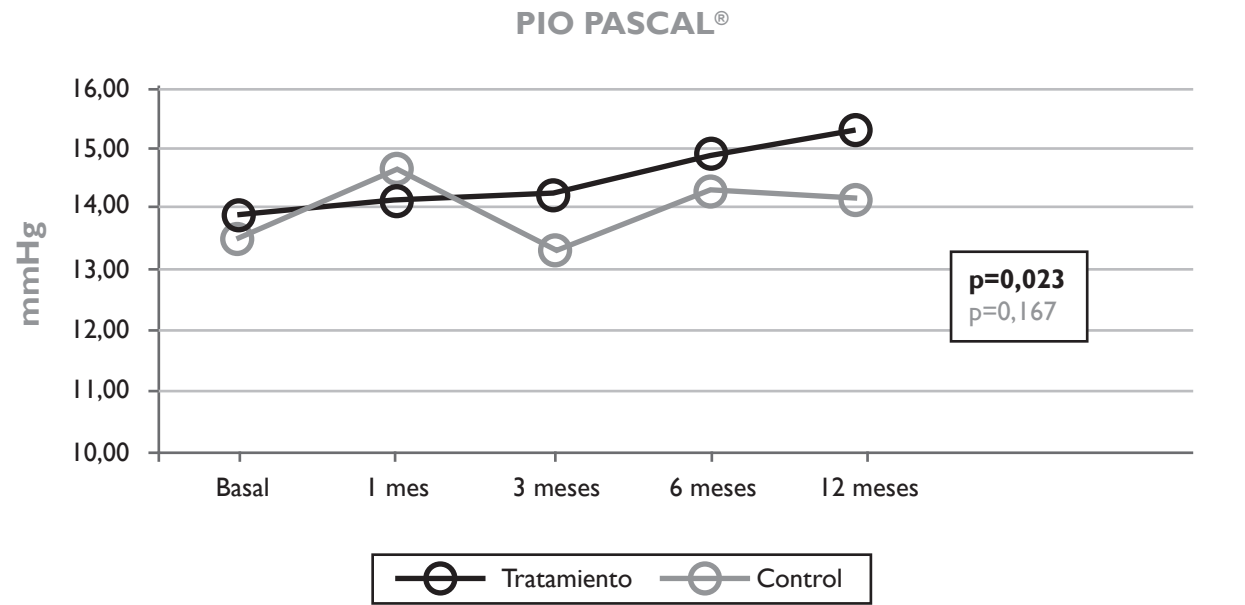


Figura 73 Evolución en el tiempo de la PIO medida con tonómetro de Pascal® en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 60. Cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro de Pascal® y cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro de Pascal® estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PRESIÓN INTRAOCULAR		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _m)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _m)	p ₂
PIO medida con tonómetro de Pascal® (mmHg)						
Basal		13,82 (2,57)	113,48 (2,79)			
1 mes		14,11 (2,81)	14,65 (3,26)	0,29 (0,47)	1,17 (0,75)	0,326
3 meses		14,22 (2,75)	13,39 (2,65)	0,40 (0,47)	-0,09 (0,70)	0,570
6 meses		14,86 (2,49)	14,28 (2,36)	1,04 (0,53)	0,8 (0,51)	0,747
12 meses		15,28 (2,87)	14,17 (3,08)	1,46 (0,49)*	0,69 (0,67)	0,356
p ₁		0,023	0,167			
PIO medida con tonómetro de Pascal® estratificada por grado de queratocono (mmHg)						
Grado I	Basal	13,40 (1,96)	13,99 (2,28)			
	1 mes	13,26 (2,47)	13,97 (2,73)	-0,15 (0,52)	-0,01 (0,63)	0,872
	3 meses	13,74 (2,20)	13,25 (2,65)	0,33 (0,46)	-0,73 (0,90)	0,299
	6 meses	14,77 (2,15)	14,18 (2,76)	1,36 (0,49)	0,19 (0,61)	0,148
	12 meses	15,35 (2,47)	13,19 (2,35)	1,94 (0,64)*	-0,80 (0,72)	0,008
	p ₁	0,002	0,504			
Grado II y III	Basal	14,23 (3,10)	12,97 (3,22)			
	1 mes	14,97 (2,95)	15,33 (3,69)	0,73 (0,79)	2,35 (1,31)	0,299
	3 meses	14,69 (3,21)	13,53 (2,74)	0,46 (0,85)	0,56 (1,08)	0,943
	6 meses	14,96 (2,86)	14,39 (1,99)	0,73 (0,96)	1,41 (0,82)	0,590
	12 meses	15,22 (3,30)	15,15 (3,48)	0,99 (0,76)	2,17 (1,02)	0,359
	p ₁	0,779	0,082			
PIO medida con tonómetro de Pascal® estratificada por paquimetría (mmHg)						
Paquimetría <475 µm	Basal	14,08 (2,81)	12,97 (2,82)			
	1 mes	14,35 (2,86)	14,86 (3,77)	0,27 (0,59)	1,89 (1,06)	0,177
	3 meses	14,04 (2,63)	13,13 (2,63)	-0,04 (0,53)	0,15 (0,84)	0,846
	6 meses	14,51 (2,30)	14,23 (2,30)	0,43 (0,51)	1,26 (0,69)	0,331
	12 meses	15,55 (3,10)	14,39 (3,16)	1,47 (0,61)*	1,42 (0,85)	0,960
	p ₁	0,056	0,092			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	13,10 (1,74)	14,35 (2,64)			
	1 mes	13,45 (2,73)	14,28 (2,25)	0,35 (0,75)	-0,07 (0,82)	0,719
	3 meses	14,69 (3,22)	13,85 (2,76)	1,59 (0,96)	-0,50 (1,29)	0,244
	6 meses	15,84 (2,87)	14,37 (2,59)	2,74 (1,32)	0,02 (0,71)	0,067
	12 meses	14,55 (2,09)	13,78 (3,05)	1,45 (0,85)	-0,57 (1,03)	0,171
	p ₁	0,062	0,926			
PIO medida con tonómetro de Pascal® estratificada por edad (mmHg)						
Edad <32 años	Basal	14,06 (2,75)	14,35 (2,21)			
	1 mes	13,95 (3,17)	14,96 (3,07)	-0,11 (0,87)	0,61 (1,05)	0,598
	3 meses	13,81 (2,63)	13,01 (2,52)	-0,26 (0,84)	-1,34 (0,93)	0,396
	6 meses	14,82 (2,32)	14,26 (1,97)	0,76 (0,77)	-0,09 (0,70)	0,426
	12 meses	14,92 (2,23)	13,78 (3,26)	0,86 (0,51)	-0,57 (0,85)	0,161
	p ₁	0,397	0,144			
Edad ≥ 32 años	Basal	13,61 (2,49)	12,72 (3,08)			
	1 mes	14,26 (2,55)	14,38 (3,50)	0,65 (0,47)	1,66 (1,07)	0,398
	3 meses	14,57 (2,89)	13,72 (2,80)	0,97 (0,49)	1,01 (0,98)	0,973
	6 meses	14,90 (2,70)	14,30 (2,73)	1,29 (0,76)	1,58 (0,70)	0,783
	12 meses	15,60 (3,37)	14,51 (2,98)	1,99 (0,80)*	1,79 (0,96)	0,870
	p ₁	0,065	0,210			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
 p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
 *: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

■ TONÓMETRO DE REBOTE ICARE®:

Al comparar la PIO basal medida con el tonómetro ICare® con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A los 12 meses, el cambio medio de la PIO no fue estadísticamente significativo en ninguno de los grupos. Sin embargo, la evolución en el tiempo sí fue estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento (p=0,017) (Figura 74 y Tabla 61).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las visitas del mes 6 y mes 12 en el subgrupo con grado de queratocono I (p=0,043 y p=0,006 respectivamente). A los 12 meses, el aumento medio de la PIO en el subgrupo de tratamiento con grado I de queratocono fue de 2,53 mmHg (IC95% -0,66; -4,40) (p=0,012). La evolución en el tiempo fue estadísticamente significativa en el subgrupo de tratamiento con queratocono grado I y paquimetría ≥475 µm (p=0,002 y p=0,017 respectivamente) (Tabla 61).

En la PIO medida con el tonómetro de ICare® a los 12 meses ajustada por el nivel basal, edad y grado de queratocono no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control (Tabla 62).

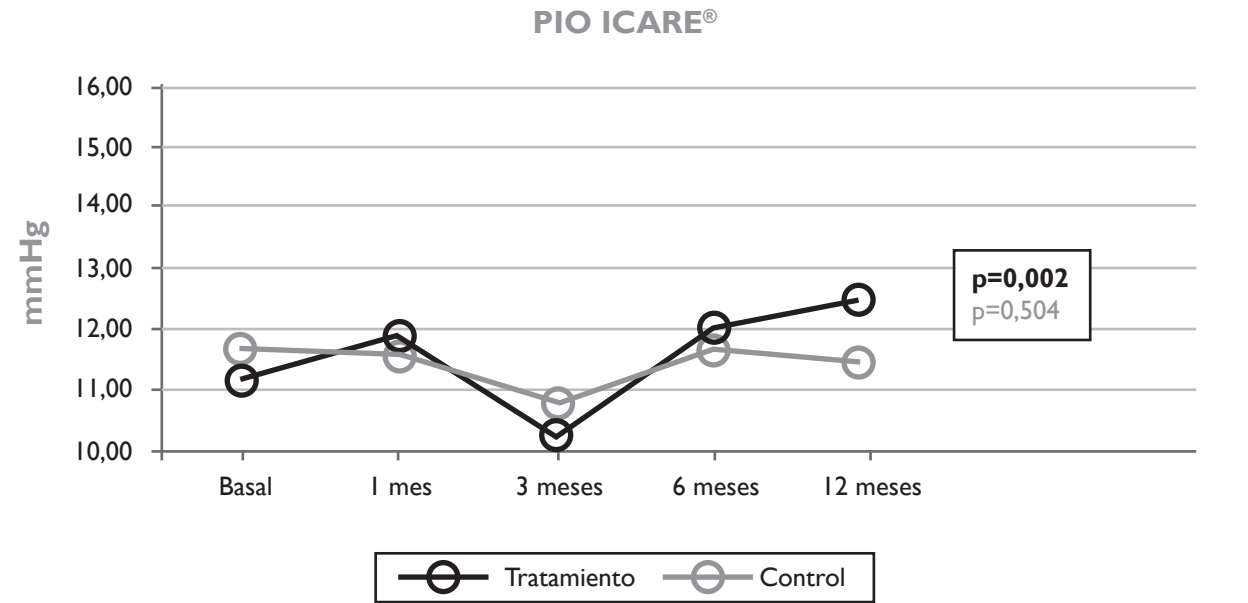


Figura 74. Evolución en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro ICare® en el grupo tratamiento y en el grupo control.

Tabla 61. Cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro ICare® y cambio en el tiempo de la PIO medida con el tonómetro ICare® estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad.

PRESIÓN INTRAOCULAR		Tratamiento (n=30) Media (DE)	Controles (n=30) Media (DE)	Tratamiento Visita i-visita 0 Media (EE _M)	Controles Visita i-visita 0 Media (EE _M)	p ₂
PIO medida con tonómetro ICare® (mmHg)						
Basal		11,23 (3,48)	11,73 (3,52)			
1 mes		11,97 (3,46)	11,63 (3,48)	0,73 (0,44)	-0,10 (0,72)	0,329
3 meses		10,20 (2,44)	10,77 (3,47)	-1,03 (0,53)	-0,97 (0,64)	0,936
6 meses		12,07 (2,96)	11,67 (3,51)	0,83 (0,51)	-0,07 (0,81)	0,349
12 meses		12,50 (3,36)	11,50 (2,98)	1,27 (0,83)	-0,23 (0,78)	0,195
p ₁		0,017	0,600			
PIO medida con tonómetro ICare® estratificada por grado de queratocono (mmHg)						
Grado I	Basal	10,93 (2,91)	12,33 (3,20)			
	1 mes	11,07 (3,51)	10,67 (2,29)	0,13 (0,71)	-1,67 (0,53)	0,052
	3 meses	10,33 (2,41)	10,33 (2,69)	-0,60 (0,78)	-2,00 (0,74)	0,202
	6 meses	12,40 (2,85)	11,47 (3,42)	1,47 (0,39)	-0,87 (1,03)	0,043
	12 meses	13,47 (2,59)	11,20 (2,54)	2,53 (0,87)*	-1,13 (0,88)	0,006
	p ₁	0,002	0,102			
Grado II y III	Basal	11,53 (4,05)	11,13 (3,83)			
	1 mes	12,87 (3,27)	12,60 (4,22)	1,33 (0,50)	1,47 (1,23)	0,921
	3 meses	10,07 (2,55)	11,20 (4,16)	-1,47 (0,73)	0,07 (1,00)	0,225
	6 meses	11,73 (3,13)	11,87 (3,70)	0,20 (0,93)	0,73 (1,24)	0,734
	12 meses	11,53 (3,83)	11,80 (3,43)	0,00 (1,37)	0,67 (1,29)	0,726
	p ₁	0,129	0,675			
PIO medida con tonómetro ICare® estratificada por paquimetría (mmHg)						
Paquimetría <475 µm	Basal	11,27 (3,93)	11,79 (3,79)			
	1 mes	11,41 (3,47)	11,58 (3,82)	0,14 (0,48)	-0,21 (1,02)	0,749
	3 meses	10,23 (2,78)	10,58 (3,91)	-1,05 (0,70)	-1,21 (0,88)	0,882
	6 meses	11,73 (3,30)	11,58 (3,66)	0,45 (0,63)	-0,21 (0,93)	0,548
	12 meses	12,41 (3,66)	11,42 (3,42)	1,14 (1,05)	-0,37 (1,11)	0,330
	p ₁	0,136	0,719			
Paquimetría ≥475 µm	Basal	11,13 (1,96)	11,64 (3,17)			
	1 mes	13,50 (3,12)	11,73 (2,97)	2,38 (0,78)	0,09 (0,95)	0,097
	3 meses	10,13 (1,25)	11,09 (2,70)	-1,00 (0,60)	-0,55 (0,90)	0,704
	6 meses	13,00 (1,51)	11,82 (3,40)	1,88 (0,74)	0,18 (1,56)	0,397
	12 meses	12,75 (2,55)	11,64 (2,16)	1,63 (1,31)	0,00 (1,02)	0,334
	p ₁	0,017	0,953			
PIO medida con tonómetro ICare® estratificada por edad (mmHg)						
Edad <32 años	Basal	11,79 (3,14)	12,71 (3,67)			
	1 mes	12,50 (3,23)	12,00 (3,51)	0,71 (0,62)	-0,71 (1,11)	0,269
	3 meses	10,50 (2,47)	11,71 (3,71)	-1,29 (0,88)	-1,00 (0,90)	0,822
	6 meses	12,21 (3,07)	12,14 (3,59)	0,43 (0,75)	-0,57 (1,29)	0,508
	12 meses	12,21 (2,72)	12,07 (3,17)	0,43 (1,01)	-0,64 (1,19)	0,499
	p ₁	0,157	0,911			
Edad ≥ 32 años		10,75 (3,79)	10,88 (3,26)			
		11,50 (3,69)	11,31 (3,53)	0,75 (0,65)	0,44 (0,96)	0,789
		9,94 (2,46)	9,94 (3,13)	-0,81 (0,65)	-0,94 (0,93)	0,913
		11,94 (2,95)	11,25 (3,49)	1,19 (0,70)	0,38 (0,04)	0,520
		12,75 (3,91)	11,00 (2,80)	2,00 (1,29)	0,13 (1,06)	0,271
	p ₁	0,091	0,557			

p₁: Significación estadística del cambio de la variable en el tiempo (visitas).
p₂: Significación estadística de la diferencia entre grupos del cambio de variable a estudio en cada una de las visitas versus el valor basal.
*: Cambio medio estadísticamente significativo comparando el nivel basal con los 12 meses.

Tabla 62. Medida de la PIO efecto crudo (ajustado por nivel basal) y efecto ajustado (por nivel basal, edad y grado de queratocono) y estratificado por paquimetría y edad.

PRESIÓN INTRAOCULAR Valores 12 meses			B (Crudo)	IC 95%	p	B (Ajustado)	IC 95%	p
PIO tonómetro Perkins® (mmHg)			0,27	-1,00; 1,54	0,673	0,32	-0,90; 1,54	0,603
PIO tonómetro Perkins® (mmHg)	Paquimetría (µm)	<475	0,16	-1,47; 1,79	0,846	0,13	-1,55; 1,80	0,880
		≥475	0,27	-2,04; 2,58	0,809	0,97	-0,89; 2,83	0,281
	Edad (años)	<32	0,49	-1,22; 2,20	0,562	0,55	-1,29; 2,38	0,543
		≥32	0,09	-1,81; 1,99	0,921	0,04	-1,76; 1,84	0,967
PIO tonómetro Pascal® (mmHg)			0,98	-0,47; 2,44	0,181	1,01	-0,40; 2,43	0,157
PIO tonómetro Pascal® (mmHg)	Paquimetría (µm)	<475	0,68	-1,21; 2,56	0,472	0,44	-1,45; 2,33	0,641
		≥475	1,16	-1,58; 3,90	0,384	1,32	-0,94; 3,59	0,231
	Edad (años)	<32	1,31	-0,60; 3,21	0,170	1,52	-0,45; 3,49	0,124
		≥32	0,79	-1,47; 3,05	0,481	0,92	-1,16; 2,99	0,374
PIO tonómetro ICare® (mmHg)			1,06	-0,59; 2,70	0,205	1,01	-0,66; 2,68	0,230
PIO tonómetro ICare® (mmHg)	Paquimetría (µm)	<475	1,05	-1,21; 3,32	0,352	0,93	-1,43; 3,28	0,430
		≥475	1,13	-1,24; 3,50	0,326	1,43	-1,15; 4,02	0,254
	Edad (años)	<32	0,27	-2,06; 2,61	0,811	-0,01	-2,46; 2,44	0,994
		≥32	1,76	-0,74; 4,25	0,160	1,84	-0,74; 4,41	0,155

2.3.2. Concordancia entre Perkins®, Pascal® e Icare®

■ CORRELACIÓN INTRACLASE:

En la visita basal, los coeficientes de correlación intraclass fueron muy similares entre los 3 tonómetros, siendo estadísticamente significativo entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® y entre el tonómetro de Pascal® y el tonómetro ICare® (Tabla 63).

La correlación intraclass entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® fue mayor en todas las visitas comparado con los otros tonómetros. En el mes 6, el coeficiente de correlación intraclass entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® fue 0,71 (IC95% 0,56; 0,81), siendo la mayor correlación entre todos los tonómetros de todas las visitas (Tabla 63).

Al realizar la correlación de los tonómetros teniendo en cuenta todas las medidas en global, el coeficiente de correlación intraclass fue mayor entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal®, 0,57 (IC95% 0,49; 0,64) (Tabla 63).

■ DIFERENCIAS DE MEDIAS:

La diferencia media encontrada entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® fue la menor encontrada en las 3 comparaciones y en todas las visitas. A nivel basal, el tonómetro de aplanación sobreestimó de media la PIO 0,70 mmHg respecto al tonómetro de Pascal®, no siendo este resultado estadísticamente significativo. Sin embargo, en el resto de visitas, el tonómetro de contorno dinámico sobreestimó ligeramente la PIO, aunque estas diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística (Tabla 63).

El tonómetro de Perkins® sobreestimó la PIO en todas las visitas comparado con el tonómetro ICare® en más de 2 mmHg de manera estadísticamente significativa. A su vez, el tonómetro de Pascal® también sobreestimó en más de 2 mmHg la PIO en comparación con el tonómetro ICare®, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 63).

Tabla 63. Concordancia entre el tonómetro Perkins®, Pascal® e ICare®.

CORRELACIÓN TONÓMETROS	PERKINS® vs PASCAL®	PERKINS® vs ICARE®	PASCAL® vs ICARE®
Coeficiente de correlación intraclass (IC95%)			
Basal	0,47 (0,25; 0,64)	0,41 (-0,02; 0,68)	0,41 (0,08; 0,64)
1 mes	0,58 (0,39; 0,73)	0,53 (0,13; 0,75)	0,35 (0,02; 0,59)
3 meses	0,57 (0,37; 0,72)	0,24 (-0,07; 0,50)	0,14 (-0,07; 0,35)
6 meses	0,71 (0,56; 0,81)	0,46 (0,05; 0,70)	0,31 (-0,03; 0,57)
12 meses	0,56 (0,35; 0,71)	0,31 (-0,02; 0,56)	0,22 (-0,03; 0,45)
Global	0,57 (0,49; 0,64)	0,39 (0,22; 0,62)	0,29 (0,22; 0,49)
Diferencias de medias (mmHg) (IC95%)*			
Basal	0,7 (-0,1; 1,4)	2,8 (2,1; 3,6)	2,2 (1,4; 3,0)
1 mes	-0,5 (-1,2; 0,2)	2,1 (1,4; 2,8)	2,6 (1,7; 3,4)
3 meses	-0,1 (-0,7; 0,6)	3,3 (2,5; 4,1)	3,3 (2,4; 4,2)
6 meses	-0,4 (-0,9; 0,1)	2,3 (1,6; 3,0)	2,7 (1,9; 3,5)
12 meses	0,0 (-0,7; 0,7)	2,7 (1,9; 3,6)	2,7 (1,8; 3,7)

*: La diferencia de medias se ha calculado como Perkins®-Pascal®, Perkins®-ICare® y Pascal®-ICare®.

2.3.3. Análisis de las gráficas de Bland Altman

A continuación se muestran las gráficas de Bland-Altman comparando los diferentes tonómetros a lo largo del seguimiento y a nivel global (Figuras 75-80).

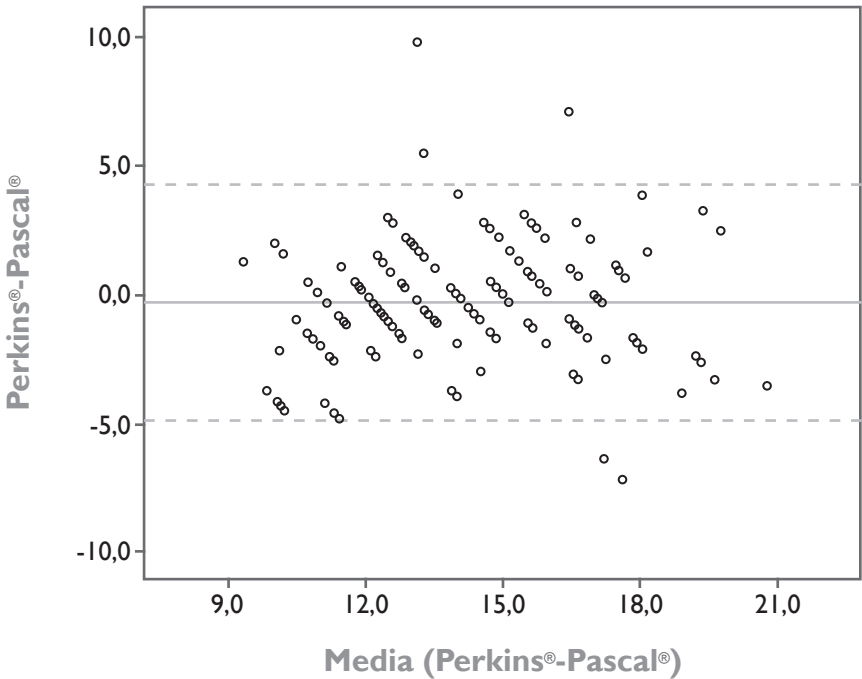


Figura 75. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro de Perkins® y con el tonómetro de Pascal® versus la media de ambos a nivel global en el grupo de tratamiento. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros (-0,33 ± 2,36). Las líneas discontinuas representan el límite superior (4,30 mmHg) e inferior (-4,96 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media ± 1,96 DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de 0,53 (IC95% -0,10; 0,21) (p=0,489).

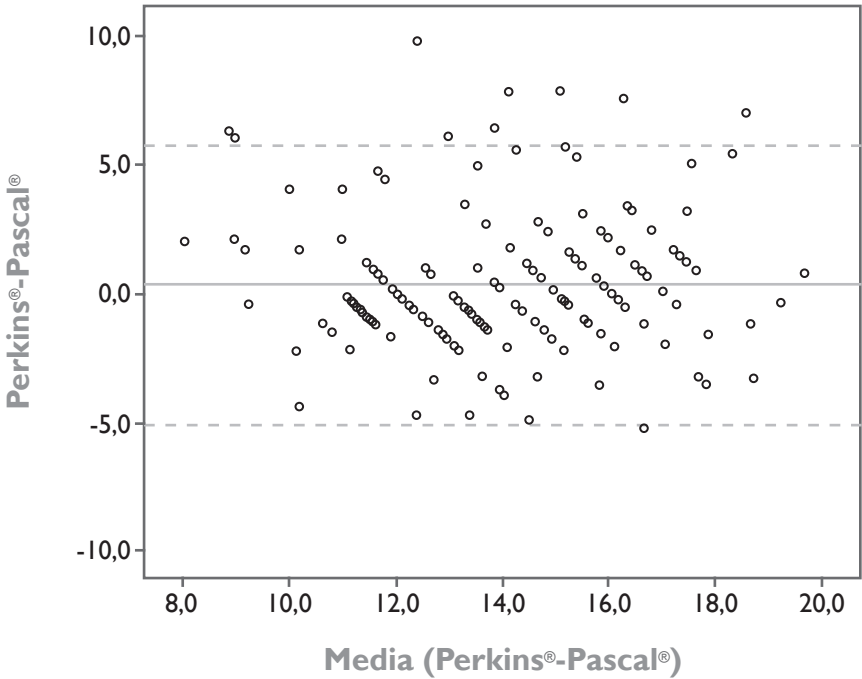


Figura 76. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro de Perkins® y con el tonómetro de Pascal® versus la media de ambos a nivel global en el grupo control. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros (0,21 ± 2,79). Las líneas discontinuas representan el límite superior (5,68 mmHg) e inferior (-5,26 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media ± 1,96 DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de -0,02 (IC95% -0,20; 0,16) (p=0,837).

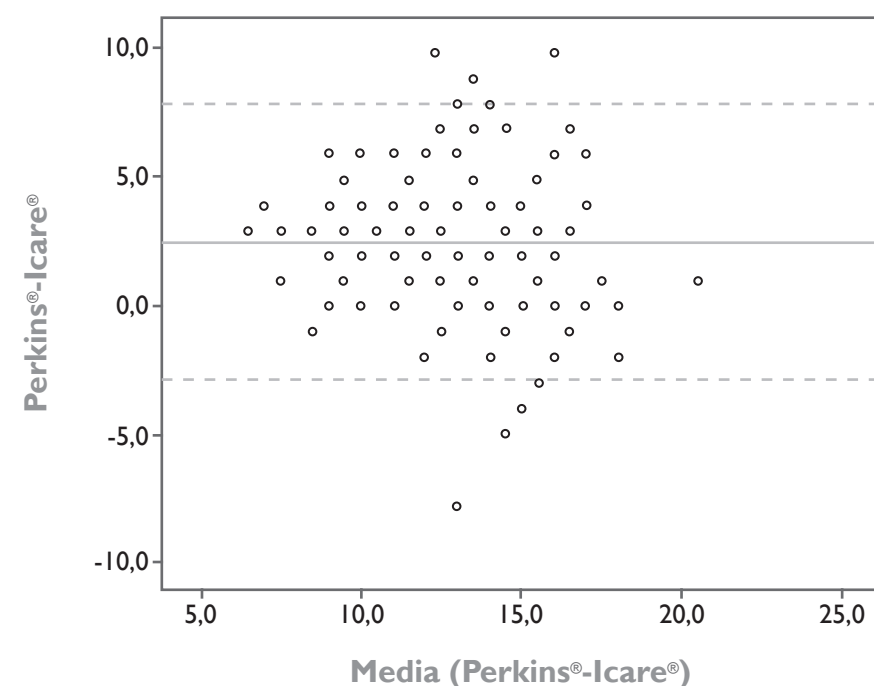


Figura 77. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro de Perkins® y con el tonómetro ICare® versus la media de ambos a nivel global en el grupo de tratamiento. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros ($2,54 \pm 2,75$). Las líneas discontinuas representan el límite superior (7,94 mmHg) e inferior (-2,86 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media $\pm 1,96$ DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de -0,16 (IC95% -0,03; 0,01) ($p=0,055$).

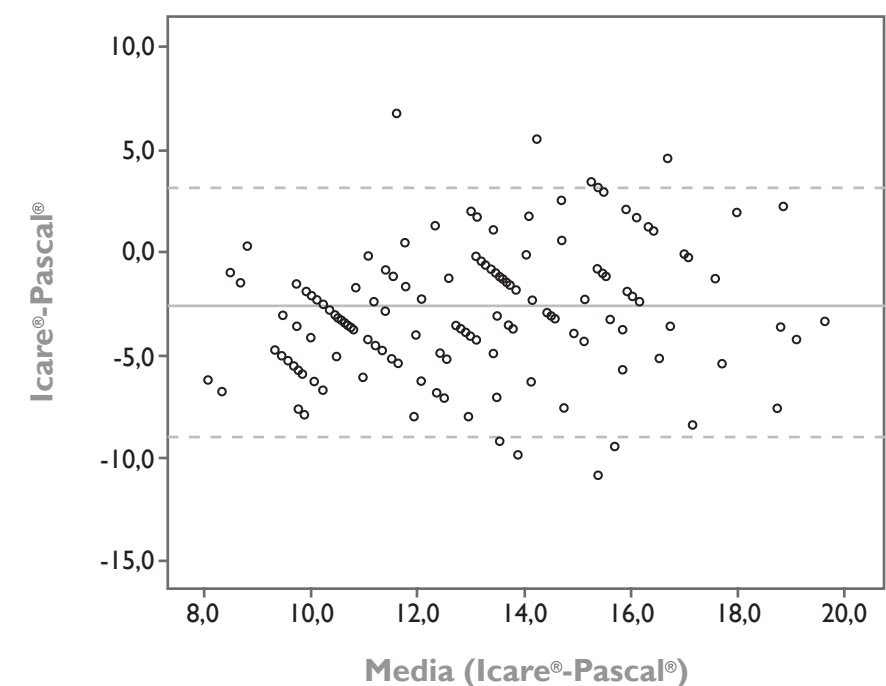


Figura 79. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro ICare® y con el tonómetro de Pascal® versus la media de ambos a nivel global en el grupo de tratamiento. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros ($-2,87 \pm 3,08$). Las líneas discontinuas representan el límite superior (3,18 mmHg) e inferior (-8,91 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media $\pm 1,96$ DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de 0,23 (IC95% 0,04; 0,42) ($p=0,019$).

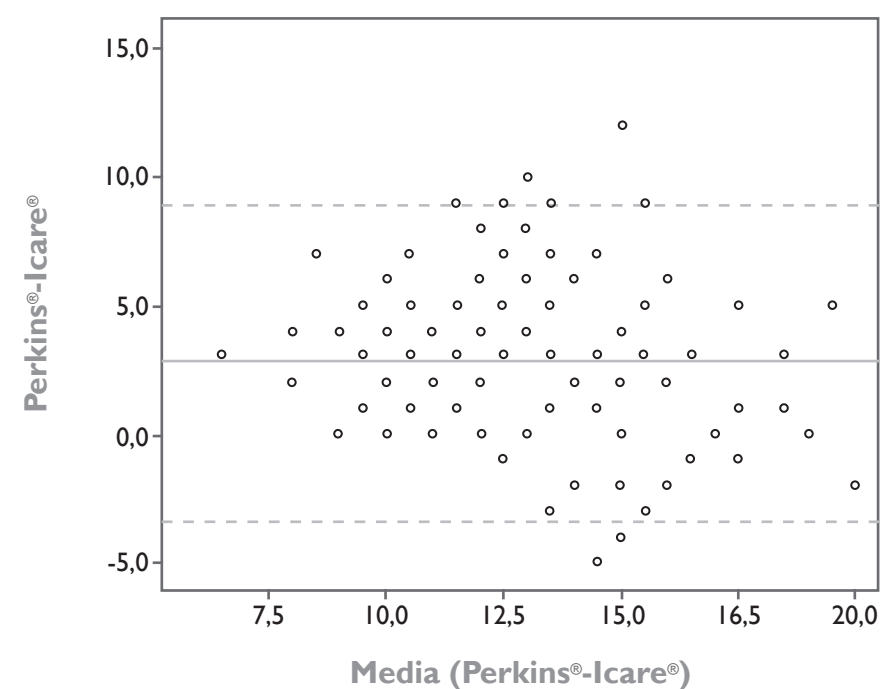


Figura 78. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro de Perkins® y con el tonómetro ICare® versus la media de ambos a nivel global en el grupo control. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros ($-2,75 \pm 3,15$). Las líneas discontinuas representan el límite superior (8,93 mmHg) e inferior (-3,44 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media $\pm 1,96$ DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de -0,24 (IC95% 0,43; 0,05) ($p=0,012$).

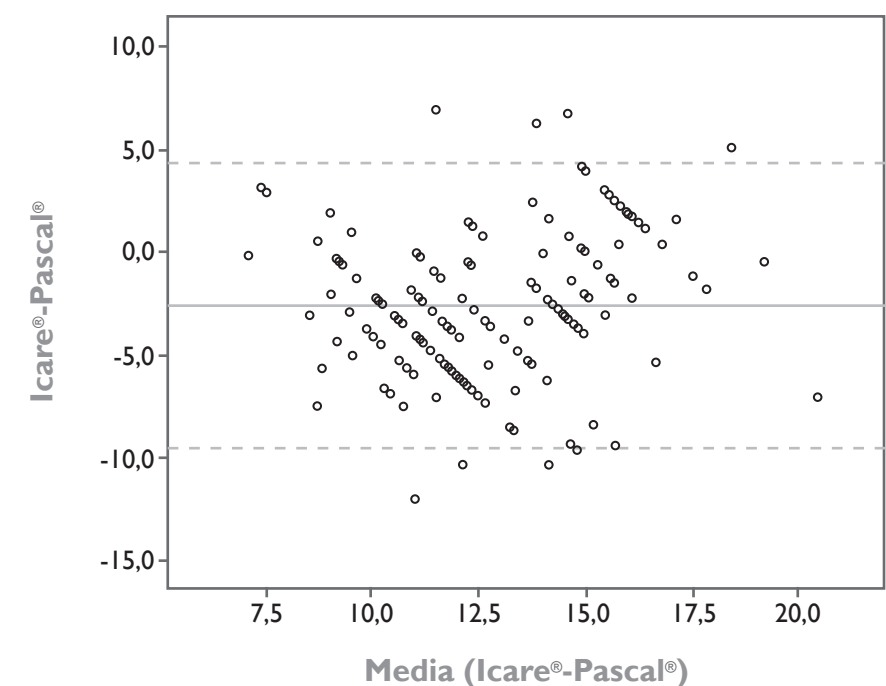


Figura 80. Esta gráfica de Bland-Altman representa la diferencia entre la media de PIO medida con el tonómetro ICare® y con el tonómetro de Pascal® versus la media de ambos a nivel global en el grupo control. La línea continua central representa la diferencia de medias entre la medida de ambos tonómetros ($-2,53 \pm 3,57$). Las líneas discontinuas representan el límite superior (4,46 mmHg) e inferior (-2,53 mmHg) de confianza del 95% (calculados como la diferencia media $\pm 1,96$ DE de la media). La pendiente de la recta de regresión es de 0,47 (IC95% 0,02; 0,47) ($p=0,030$).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Esta discusión se ha estructurado en tres partes.

En primer lugar se estudian los resultados obtenidos del análisis de los parámetros de eficacia y seguridad del CXL, comparando a su vez éstos con los publicados previamente con esta técnica.

En segundo lugar, se analizan los resultados obtenidos del estudio de la PIO a lo largo del seguimiento y de la comparación de la medida de la PIO entre los tres tonómetros; comparando dichos resultados con la literatura publicada.

Por último, se discute la repercusión de estos resultados en el manejo de los pacientes con queratocono, abordando los efectos del CXL a corto y largo plazo.

■ I. PARÁMETROS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CXL

I.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Los pacientes incluidos en este estudio procedían de la consulta de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid. Un total de 30 pacientes con queratocono bilateral fueron incluidos en el estudio. A cada paciente se le realizó un *crosslinking* corneal en uno de sus ojos (en el que presentaba mayor grado de progresión), y se utilizó su ojo contralateral como control. No se produjo ninguna pérdida, por lo que el seguimiento de todos los pacientes fue de 12 meses.

Las características demográficas de los pacientes incluidos en este estudio son similares a la literatura publicada, con una edad media de 32 años. La edad media al diagnóstico fue de 25 años con un mayor predominio masculino (76,70% de varones) ⁽²⁰⁹⁾.

La procedencia predominante fue la española (90%), y el resto, es decir 3 pacientes, eran originarios de América del Sur (10%). Únicamente dos de ellos presentaron antecedentes familiares de primer grado.

Ninguno de los pacientes presentaba enfermedades asociadas al queratocono durante el período de seguimiento. Sin embargo, todos los pacientes admitieron realizar frotamiento de los ojos con el dorso de la mano o los nudillos. Y aunque no se solicitó estudio alergológico, es recomendable descartar la presencia de alergia en estos pacientes.

El inicio del estudio, el 50% de los ojos en el grupo de tratamiento y en el grupo control presentaron un grado I en la clasificación de Amsler-Krumeich. El segundo grado más frecuente fue el grado II, con un 43,30% en el grupo de tratamiento y un 36,70% en el grupo control. Sólo una minoría presentaron un grado III al inicio del estudio (6,70% y 13,30% en el grupo de tratamiento y grupo control respectivamente) y ningún ojo fue clasificado como grado IV.

Ningún paciente al inicio del estudio presentó cicatrices corneales ni *haze* corneal.

1.2. PARÁMETROS DE EFICACIA DEL CROSSLINKING CORNEAL

1.2.1. Estadío de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich

La mayor diferencia encontrada en los estadios de esta clasificación entre ambos grupos a lo largo de los 12 meses fue en el mes 1, seguida del mes 3. En el grupo de tratamiento se observó en estas dos visitas un empeoramiento del estadio medio de queratocono, pero sin llegar a pasar de un grado medio basal I a un grado II. Este empeoramiento en las visitas iniciales puede deberse por un lado a un mayor descenso de la paquimetría central en algunos pacientes y por otro, al incremento de la refracción subjetiva (tanto de la esfera como del cilindro) que sufrieron la mayoría de los pacientes en estas visitas. Estos parámetros son dos de los cuatro criterios que constituyen la clasificación de Amsler-Krumeich.

En las visitas posteriores, el estadio de queratocono del grupo de tratamiento desciende hasta casi igualarse con el estadio de la visita inicial, por lo que no se puede afirmar que el CXL cambie el grado de queratocono según la clasificación Amsler-Krumeich (Tabla 15). Esta evolución en el tiempo (Figura 38), con un empeoramiento inicial y un descenso del estadio posteriormente, puede ser importante desde el punto de vista clínico. Por un lado, será necesario explicar esta evolución a los pacientes que van a ser sometidos a un tratamiento con CXL y por otro, ha de tenerse en cuenta para evitar confusiones a la hora del seguimiento de estos pacientes.

No se han encontrado en la literatura revisada trabajos donde se analice específicamente el cambio de grado de queratocono según la clasificación de Amsler-Krumeich después del tratamiento con CXL.

1.2.2. Agudeza visual de lejos

Los valores de agudeza visual en el grupo de tratamiento, tanto la AVSC como la AVCC, experimentaron una mejoría al final del seguimiento. En el grupo de tratamiento, la mejoría media a los 12 meses de la AVSC fue de 0,10 (IC95% 0,16; 0,04) y de la AVCC de 0,07 (IC95% 0,11; 0,04). Un descenso de 0,10 en la AVL en la escala LogMAR equivale a la ganancia de una línea de visión en la escala decimal.

La mayor diferencia media encontrada entre el grupo de tratamiento y el grupo control fue en el mes 1. En el grupo de tratamiento, se observó un empeoramiento medio de la AVSC de 0,06 (EEm 0,03), a diferencia del grupo control, en el que la AVSC mejoró 0,05 (EEm 0,04) (p=0,037). Resultados similares también se registraron en la AVCC (Tabla 18). Esta disminución de AVL puede estar debida a la aparición de haze corneal, al empeoramiento de la refracción subjetiva y a los fenómenos de cicatrización que sufre el epitelio corneal tras la desepitelización.

La evolución en el tiempo de la AVSC y AVCC es similar en todos los subgrupos de tratamiento, produciéndose un empeoramiento inicial durante el primer mes, que mejora progresivamente hasta descender por debajo del valor basal (Figuras 39 y 40). Esta evolución es estadísticamente significativa en todos ellos excepto paquimetría ≥475 μm para la AVSC y los subgrupos con grado de queratocono I y con edad ≥32 años para la AVCC (Tabla 18).

No se encontraron diferencias en la mejoría de la AVL al realizar el análisis estratificando por grado de queratocono, paquimetría y edad. A los 12 meses, la mayor ganancia de AVL se encontró en el subgrupo de tratamiento con edad ≥32 años, donde la mejoría de la AVSC fue de 0,13 (IC95% 0,02; 0,04).

Al comparar los resultados de la AVL de esta Tesis Doctoral con la literatura publicada hasta la actualidad, se puede comprobar que son éstos son similares a la mayoría de los artículos recientes, como queda reflejado en la Tabla 64.

Tabla 64. Resultados de la agudeza visual después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	AVSC	AVCC
Wollensak et al. 2003 ⁽¹⁴⁶⁾	Alemania	Prospectivo, no aleatorizado	23	3-47	-	Mejoría de 1,26 líneas en el 65%
Raiskup-Wolf et al. 2008 ⁽¹⁸¹⁾	Alemania	Retrospectivo, serie de casos	241	6-72	-	Mejoría de ≥1 línea en el 53%
Witting-silva et al. 2008 ⁽²¹⁰⁾	Australia	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	66	3-12	Mejoría de 0,14 LogMAR	Mejoría de 0,12 LogMAR
Vinciguerra et al. 2009 ⁽²¹¹⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	28	12	De 0,77 ± 0,18 a 0,57 ± 0,16 LogMAR	Mejoría de 0,15 LogMAR
Caporossi et al. 2010 ⁽²¹²⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	Mejoría de 2,40 líneas	Mejoría de 1,34 líneas
Hersh et al. 2011 ⁽²¹³⁾	EEUU	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	49	12	Mejoría de ≥ 2 líneas en el 25,40%	Mejoría de ≥2 líneas en el 21,10%
Arsi et al. 2011 ⁽²⁰⁹⁾	Francia	Retrospectivo, serie de casos	142	12	p>0,05	Mejoría en el 40%
Guber et al. 2013 ⁽²¹⁴⁾	Suiza	Prospectivo, no aleatorizado	33	12	-	Mejoría de 0,04 LogMAR
Ghanem et al. 2014 ⁽²¹⁵⁾	Brasil	Prospectivo, serie de casos	42	24	-	Mejoría de ≥1 línea en el 63%

- (datos no disponibles)

I.2.3.Refracción subjetiva

Al comparar la esfera y el cilindro basal con cada una de las visitas entre ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco el cambio medio a los 12 meses tuvo significación estadística. Ambas variables sufrieron un empeoramiento durante los primeros meses en el grupo de tratamiento. Como se ha comentado en el apartado anterior, este deterioro puede ser debido a aparición de *haze* corneal y a la cicatrización del epitelio corneal en los primeros meses.

Puede que una menor edad pueda tener relación con un mayor efecto del CXL en la esfera. Esto se deduce porque los pacientes con edad <32 años tuvieron una mejoría media de a los 12 meses estadísticamente significativa, con una disminución media de 1,16 Dp (IC95% -0,37;-1,95) a diferencia de la población global donde el cambio no fue estadísticamente significativo. Este posible efecto no se puede aplicar en el cilindro, puesto que no hubo significación estadística.

No se hallaron cambios estadísticamente significativos en el eje del cilindro en el grupo con CXL ni en el grupo control. Por lo que no parece que este procedimiento afecte de un determinado modo a esta variable. No es el caso del EE, donde sí se registraron cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos en el mes 1 (Tabla 23). Estos cambios son debidos al empeoramiento medio de la esfera y el cilindro que aunque por separado no alcancen la significación estadística, su aumento en el mes 1 sí se confirma estadísticamente en el EE. De nuevo, en los pacientes más jóvenes (edad <32 años), el descenso medio del EE a los 12 meses fue estadísticamente significativo con una mejoría de 1,05 Dp (IC95% -0,09;-2,00).

De las variables de refracción subjetiva, el parámetro que con más frecuencia se registra en la literatura de CXL es el EE. En la Tabla 65 se muestran los distintos resultados encontrados en la literatura más reciente. Al igual que en nuestro estudio, Ghanem R. *et al.* en su trabajo tampoco encontraron diferencias en la esfera y el cilindro después del CXL. Sin embargo, sí encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses en el EE, que disminuyó de -2,12 Dp (DE 2,43) a -1,44 Dp (DE 2,31) ⁽²¹⁵⁾.

Tabla 65. Resultados de la refracción subjetiva y EE después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	REFRACCIÓN SUBJETIVA/EE
Raiskup-Wolf <i>et al.</i> 2008 ⁽¹⁸¹⁾	Alemania	Retrospectivo, serie de casos	241	6-72	Astigmatismo disminuye 0,93 Dp en el 50%
Caporossi <i>et al.</i> 2010 ⁽²¹²⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	Esfera: Cambio hipermetrópico de +1,62 Dp (rango 0 a +3,75 Dp) Cilindro: reducción de 1,52 Dp p>0,05 EE: Cambio hipermetrópico de +1,87 Dp (rango +0,5 a +4,37 Dp)
Hersh <i>et al.</i> 2011 ⁽²¹³⁾	EEUU	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	49	12	EE: Mejoría de 0,86 Dp p>0,05
Guber <i>et al.</i> 2012 ⁽²¹⁴⁾	Suiza	Prospectivo, no aleatorizado	33	12	EE: Cambio de -2,61 Dp (IC95% -3,83;-1,39) a 2,17 Dp (IC95% 1,21; 3,12)
Arora <i>et al.</i> 2013 ⁽²¹⁶⁾	India	Prospectivo, no aleatorizado	30	12	Esfera: de -4,40 Dp a -3,80 Dp en pacientes con Km≤53 Dp y de -6,30 a -5,80 Dp en pacientes con Km>53 Dp
Ghanem <i>et al.</i> 2014 ⁽²¹⁵⁾	Brasil	Prospectivo, serie de casos	42	24	EE: Disminución de -2,12 Dp (DE 2,43) a -1,73 Dp (DE2,33)

I.2.4.Queratometría

Al comparar los resultados de los diferentes parámetros de queratometría, se puede afirmar que la que la Kmax y la Km son los que más se afectaron por el CXL. En el grupo de tratamiento, ambas variables tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa. Y en ambas constantes, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el mes 6 al comparar el valor basal con el de esa visita. A los 6 meses, en el grupo de tratamiento el descenso medio de la Kmax fue de 0,47 Dp (EEm 0,18) y de 0,40 Dp (EEm0,16) en la queratometría media (Tablas 25 y 27). Además, al final del seguimiento la Kmax permaneció estable o disminuyó en el 66,70% de los ojos del grupo de tratamiento, al igual que la Km en el 70% de los ojos del grupo de tratamiento.

Del estudio de la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se pudo extraer ninguna nueva conclusión. Se observó la misma tendencia a la significación estadística a los 6 meses del tratamiento con CXL. El único cambio que a los 12 meses fue significativo fue la Kmax en el subgrupo de tratamiento con paquimetría ≥475 µm.

El astigmatismo queratométrico medido con el Pentacam® no tuvo un cambio a los 12 meses estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento. Del mismo modo, el eje más curvo tampoco se vio afectado de forma estadísticamente significativa por el tratamiento con CXL. No es frecuente que estas dos variables aparezcan analizadas en la literatura. Hersh *et al.*, en su estudio prospectivo de 2011, tampoco obtuvieron resultados estadísticamente significativos al analizar el astigmatismo queratométrico 12 meses después del tratamiento con CXL ⁽²¹³⁾.

En la mayoría de los artículos donde se analizan los parámetros de queratometría después de un tratamiento con CXL, el descenso de la Kmax es mayor que el hallado en esta Tesis Doctoral (Tabla 66). Al igual que en nuestro caso, en estos artículos el descenso de la Kmax es mayor al observado en la Km. A su vez, esta disminución de la Km sigue siendo mayor en valor absoluto que la encontrada en nuestro estudio. Sin embargo, no todos los artículos concluyen con estos resultados. De hecho, después de 1 año de seguimiento Guber *et al.* no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de queratometría ⁽²¹⁴⁾.

Parece lógico pensar que la Kmax podría ser el mejor indicador de eficacia del CXL de todos los parámetros de queratometría. En esta línea de investigación, Koller *et al.* realizaron un análisis cuyo objetivo fue encontrar factores preoperatorios que predijesen el aplanamiento corneal en córneas ectásicas tratadas con CXL. El único factor predictivo del aplanamiento corneal estadísticamente significativo que encontraron fue una Kmax >54,00 Dp ⁽²¹⁷⁾. Un resultado similar fue descrito por Greenstein *et al.* en su artículo de 2013. En él, concluyeron que valores preoperatorios de AVCC ≤20/40 y de Kmax ≥55,00 Dp fueron los únicos factores predictivos independientes para el aplanamiento corneal ⁽²¹⁸⁾.

Tabla 66. Resultados de la queratometría después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	QUERATOMETRÍA
Wollensak et al. 2003 ⁽¹⁴⁶⁾	Alemania	Prospectivo, no aleatorizado	23	3-47	Descenso de Kmax 2,01 Dp
Raiskup-Wolf et al. 2008 ⁽¹⁸¹⁾	Alemania	Retrospectivo, serie de casos	241	6-72	Descenso de Kmax 1,46 Dp
Witting-silva et al. 2008 ⁽²¹⁰⁾	Australia	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	66	3-12	Descenso de Kmax 1,45 Dp
Vinciguerra et al. 2009 ⁽²¹¹⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	28	12	Descenso de Kmax 6,16 Dp
Caporossi et al. 2010 ⁽²¹²⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	Descenso de Km 2,00 Dp
Koller et al. 2011 ⁽²¹⁷⁾	Suiza	De cohortes	151	12	Descenso de Kmax 0,89 ± 1,49 Dp
Hersh et al. 2011 ⁽²¹³⁾	EEUU	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	49	12	Descenso de Kmax 2,00 Dp Descenso de Km 1,50 Dp Astigmatismo queratométrico con p>0,05
Arsi et al. 2011 ⁽²⁰⁹⁾	Francia	Retrospectivo, serie de casos	142	12	Descenso de Kmax de 54,09 ± 6,07 Dp a 53,60 ± 5,47 Dp Descenso de Kmin de 47,43 ± 4,09 Dp a 46,86 ± 4,48 Dp
Guber et al. 2013 ⁽²¹⁴⁾	Suiza	Prospectivo, no aleatorizado	33	12	Descenso de Kmax de 0,16 Dp (p>0,05) Descenso de Kmin de 1,00 Dp (p>0,05)
Arora et al. 2013 ⁽²¹⁶⁾	India	Prospectivo, no aleatorizado	30	12	Descenso de Kmin de 48,7 ± 2,50 Dp a 42,50 ± 50,60 Dp

1.2.5.Índices topográficos de queratocono

En general, todos los índices topográficos están elevados respecto su valor normal en pacientes con ectasias corneal, excepto el Rmin, que representa el valor inverso de la curvatura corneal, por lo que estará disminuido respecto del valor normal (Tabla 67). Por lo tanto, una disminución significativa de cualquiera de estos índices después de un tratamiento con CXL puede indicar una mejoría de la superficie corneal. Hasta la fecha, son muy pocos los artículos publicados que estudian estos índices después del tratamiento con CXL.Y por el momento, no está claro por qué algunas de las mejorías se producen sólo en algunos índices.A continuación se procede a la discusión de cada uno de los índices topográficos analizados en esta Tesis Doctoral.

Tabla 67. Índices topográficos.

ÍNDICES TOPOGRÁFICOS DEL MANUAL DE USO DE PENTACAM®		VALORES ANORMALES	VALORES PATOLÓGICOS
ISV: Índice de variación de superficie	Valor del radio corneal respecto al valor medio. Elevado en todos los tipos de irregularidades de la superficie corneal.	≥37	≥41
IVA: Índice de asimetría vertical	Grado de simetría del radio corneal respecto al meridiano horizontal (superior-inferior). Elevado en casos de astigmatismo oblicuo, queratoconos y ectasias periféricas.	≥0,28	≥0,32
KI: Índice de queratocono	Compara el sector de queratocono con el sector normal.Aumenta con la gravedad del queratocono.	≥1,07	≥1,07
CKI: Índice central de queratocono	Compara la curvatura corneal central con la periférica.Aumenta con la gravedad del queratocono central.	≥1,03	≥1,03
IHA: Índice de asimetría en elevación	Muestra el grado de simetría de los datos de elevación respecto al meridiano horizontal. Similar al IVA aunque a veces más sensible. Más pronunciado en queratocono.	≥19	≥21
IHD: Índice de descentramiento por elevación	Grado de descentramiento en el plano vertical. Suele ser muy curvo en queratocono.	≥0,014	≥0,016
Rmin: Radio mínimo	Menor radio de curvatura en toda el área analizada. Se encuentra elevado en queratocono.	<6,71	<6,71

■ ÍNDICE DE VARIACIÓN DE SUPERFICIE:

Al comparar el ISV basal con cada una de las visitas, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de tratamiento y el grupo control en el mes 1. En el grupo de tratamiento aumentó de media 6,63 (EE_M 2,50).

Se ha demostrado que los resultados del tratamiento con CXL son tiempo-dependientes^(213,219,220). Del mismo modo, la topografía corneal parece cambiar a lo largo del tiempo durante el primer año tras el procedimiento ⁽²²¹⁾. En general, los índices topográficos empeoran respecto al valor basal en el primer mes después del CXL. Este empeoramiento es similar al que se produce inicialmente en la AVL y que se asocia al haze corneal en las primeras semanas del tratamiento. Greenstein et al. también encontraron un empeoramiento en el primer mes en el ISV, IVA, Rmin y KI ⁽²²¹⁾. En este caso, el aumento de los índices topográficos puede ser debido a que las queratometrías máxima, mínima y media aumentaron durante el primer mes después del tratamiento con CXL.A su vez, coincide en el tiempo con el proceso de reepitelización y con la apoptosis de los queratinocitos después del CXL y su posterior repoblación. Por lo tanto, este proceso de cicatrización también puede contribuir a los cambios en la topografía corneal producidos a lo largo del primer año después del CXL.

La evolución en el tiempo del ISV fue estadísticamente significativa en el grupo de CXL (Figura 50). Pese a esto, los cambios al final del seguimiento no alcanzaron la significación estadística en ninguno de los dos grupos, a diferencia de los artículos publicados hasta la fecha; donde se describen disminuciones estadísticamente significativas del ISV de 3-12 unidades (Tablas 31 y 68). No obstante, en nuestro estudio sí se observó que en el 83,30% de los ojos del grupo de tratamiento el ISV disminuyó o permaneció estable a los 12 meses, frente al 50% de los ojos del grupo control. Al realizar el estudio estadístico en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se obtuvieron resultados relevantes, excepto una diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control a los 12 meses de -10,17 (IC 95% -19,43; -0,91) una vez ajustada por ISV basal, edad y grado de queratocono para el grupo con edad ≥ 32 años (Tabla 39).

■ ÍNDICE DE ASIMETRÍA VERTICAL:

En el análisis del IVA no se encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses ni al comparar entre ambos grupos. Pese a esta falta de significación, en el 73,30% de los ojos del grupo de tratamiento el IVA disminuyó o permaneció estable al final del seguimiento, a diferencia del 43,30% de los ojos del grupo control. Al igual que en el ISV, la evolución en el tiempo también fue estadísticamente significativa. En la bibliografía revisada, los cambios descritos del IVA son dispares. Greenstein *et al.* y Sloot *et al.* observaron una disminución media significativa del IVA de $1,29 \pm 0,47$ a $1,17 \pm 0,51$ y de $0,96 \pm 0,42$ a $0,90 \pm 0,43$ respectivamente después de un año del tratamiento con CXL (Tablas 32 y 68) ^(221, 222). Koller *et al.* por su parte, al igual que en nuestro trabajo, no encontraron diferencias estadísticamente significativas ⁽²²³⁾.

Del mismo modo que en el ISV, el análisis de la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, en el grupo con edad ≥ 32 años, la diferencia media entre el grupo de tratamiento y el grupo control del IVA a los 12 meses fue estadísticamente significativa una vez ajustada por IVA basal, edad y grado de queratocono (-0,13 IC 95% -0,24; -0,02) (Tabla 39).

■ ÍNDICE DE QUERATOCONO:

Respecto al análisis del KI, no se pueden extraer conclusiones importantes, a excepción que en el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento y en el 66,70% de los ojos en el grupo control el KI disminuyó o permaneció estable a los 12 meses de seguimiento. No se encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses, al igual que en el artículos de Toprak *et al.* y Sloot *et al.* (Tablas 33 y 68) ^(222, 224). A diferencia de Greenstein *et al.* y Koller *et al.* que sí observaron una disminución significativa del KI de $1,37 \pm 0,20$ a $1,33 \pm 0,18$ y de $1,27$ a $1,25$ a los 12 meses del tratamiento con CXL ^(221, 223). La evolución en el tiempo del KI en esta tesis Doctoral tampoco alcanzó la significación estadística (Figura 52).

■ ÍNDICE CENTRAL DE QUERATOCONO:

A los 12 meses, el CKI sufrió un aumento medio estadísticamente significativo de 0,01 (EE_M 0,00) tanto en el grupo de tratamiento como en el grupo control. Un resultado similar se observó en el estudio de Toprak *et al.*, en el que el CKI aumentó de $6,30 \pm 0,49$ a $6,44 \pm 0,49$ a los 12 meses ⁽²²⁴⁾. Estos resultados contrastan con los publicados por Koller *et al.* y por Sloot *et al.* Ambos trabajos muestran una disminución estadísticamente significativa al final del seguimiento (Tablas 34 y 68) ^(222, 223). La evolución en el tiempo encontrada en nuestro estudio fue estadísticamente significativa (Figura 53).

■ ÍNDICE DE ASIMETRÍA EN ELEVACIÓN:

Al final del seguimiento, el IHA disminuyó de media 6,12 (EE_M 4,25) en el grupo de tratamiento, pero este descenso no alcanzó la significación estadística. Al igual que en la mayoría de la bibliografía revisada, en esta Tesis Doctoral el análisis del IHA no encontró cambios estadísticamente significativos al final del seguimiento (Tablas 35 y Tabla 68). El único artículo que encuentra una disminución estadísticamente significativa fue el publicado por Koller *et al.*, en el que el IHA disminuye de 31,40 a 24,70 ⁽²²³⁾. La única conclusión que se puede extraer de los resultados del IHA, es que a los 12 meses, en el 56,70% de los ojos del grupo de tratamiento el IHA permaneció estable o disminuyó, a diferencia del grupo control donde el IHA permaneció estable o disminuyó en el 36,70% de los ojos.

■ ÍNDICE DE DESCENTRAMIENTO POR ELEVACIÓN:

A los 12 meses, el IHD disminuyó de media respecto al valor basal 0,01 (IC95% 0,02; 0,00) en el grupo de tratamiento. La evolución en el tiempo fue también estadísticamente significativa en el mismo grupo (Figura 55). Además, en el 73,30% de los ojos del grupo de tratamiento el IHD permaneció estable o disminuyó a los 12 meses del tratamiento.

Al analizar la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, en el subgrupo con edad < 32 años se observó un incremento en el mes 1 del IHD de 0,01 (EE_M 0,01) en el grupo de tratamiento (Tabla 36). Este incremento, al igual que en el ISV, puede ser debido al aumento en el primer mes después del CXL de las queratometrías máxima, mínima y media. El único artículo encontrado que encuentra un cambio estadísticamente significativo del IHD después del tratamiento con CXL es el publicado por Sloot *et al.* (Tabla 68) ⁽²²²⁾.

■ RADIO MÍNIMO:

A pesar de que se encontraron diferencias entre ambos grupos en el mes 6 y mes 12, el cambio del Rmin a los 12 meses respecto al valor basal no fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento. Sí lo fue la evolución en el tiempo (Figura 56). El Rmin permaneció estable o aumentó a los 12 meses de seguimiento en el 70% de los ojos en el grupo de tratamiento, a diferencia del grupo control donde en el 46,70% de los ojos el Rmin permaneció estable o aumentó.

Al analizar la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se encontraron diferencias entre ambos grupos en el mes 6 y mes 12, pero al igual que en el análisis general, en la mayoría a los 12 meses no se observaron cambios estadísticamente significativos en el grupo de tratamiento respecto a los valores basales. Si se comparan estos resultados con la bibliografía revisada, se observa un resultado similar en el artículo de Greenstein *et al.* y Sloot *et al.* Estos autores también encontraron un aumento, es decir, mejoría del Rmin de $5,71 \pm 0,82$ a $5,89 \pm 0,75$ y de $5,81 \pm 0,72$ a $5,97 \pm 0,69$ respectivamente, después de 12 meses del tratamiento con CXL ^(221, 222). Estos resultados contrastan con el estudio de Toprak *et al.*, donde hallaron una disminución, es decir, un empeoramiento del Rmin de $1,04 \pm 0,03$ a $1,02 \pm 0,04$ (Tablas 37 y 68) ⁽²²⁴⁾.

■ CLASIFICACIÓN TOPOGRÁFICA DE QUERATOCONO:

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la TKC al finalizar el seguimiento. En el grupo de tratamiento, esta clasificación topográfica descendió de media 0,08 unidades, pero este resultado no fue estadísticamente significativo. A diferencia

de la evolución en el tiempo de esta variable, que sí alcanzó la significación estadística (Figura 57). A los 12 meses, en el 90% de los ojos del grupo de tratamiento, la TKC permaneció estable o disminuyó, a diferencia del grupo control donde en el 80% de los ojos la TKC permaneció estable o disminuyó. Al realizar el análisis estadístico en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se obtuvieron resultados destacables. Los resultados del análisis del TKC de esta Tesis Doctoral no se han podido comparar con otros artículos al no haberse encontrado ninguno que estudie esta variable.

Aunque la regularidad corneal no está determinada sólo por los índices topográficos de queratocono, estos índices sí proporcionan cierta indicación de la forma corneal general.

En resumen, todos los índices topográficos han empeorado en el primer mes en el grupo de tratamiento, aunque esta diferencia con el grupo control no haya alcanzado en todos índices la significación estadística, su evolución en el tiempo sí lo ha hecho en la mayoría de ellos.

Los índices topográficos más afectados por el tratamiento del CXL según el análisis de esta Tesis Doctoral fueron: el ISV, el IVA, el CKI, el IHD y el Rmin. De ellos, el IHD y el Rmin tuvieron una mejoría estadísticamente significativa al final del seguimiento. La mejora global de estos dos índices sugiere, en general, que el cono se aplana y que la córnea post-CXL llega a ser más simétrica y más regular ópticamente. Greenstein *et al.* estudiaron la correlación de la mejoría de los índices topográficos después del tratamiento con CXL con los cambios producidos en la AVSC y AVCC, sin encontrar resultados concluyentes ⁽²²¹⁾. A diferencia de Toprak *et al.* que sí observaron una correlación negativa entre el IHA y la AVCC ($r=-0,351$; $p=0,006$) (Tabla 68) ⁽²²⁴⁾.

Tabla 68. Resultados de los índices topográficos después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	ÍNDICES TOPOGRÁFICOS con variación $p \leq 0,05$
Koller <i>et al.</i> 2009 ⁽²²³⁾	Suiza	Prospectivo, no aleatorizado	21	12	ISV: de 98 a 95 KI: de 1,27 a 1,25 CKI: de 1,08 a 1,06 IHA: de 31,40 a 24,70 (IVA, IHD $p > 0,05$)
Greenstein <i>et al.</i> 2011 ⁽²²¹⁾	EEUU	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	49	12	ISV: de $122,2 \pm 48,2$ a $110,30 \pm 44,90$ IVA: de $1,29 \pm 0,47$ a $1,17 \pm 0,51$ KI: de $1,37 \pm 0,20$ a $1,33 \pm 0,18$ Rmin: de $5,71 \pm 0,82$ a $5,89 \pm 0,75$ (CKI, IHA, IHD, $p > 0,05$)
Toprak <i>et al.</i> 2013 ⁽²²⁴⁾	Turquía	Retrospectivo	59	12	ISV: de $70,25 \pm 29,00$ a $66,96 \pm 29,25$ CKI: de $6,30 \pm 0,49$ a $6,44 \pm 0,49$ Rmin: de $1,04 \pm 0,03$ a $1,02 \pm 0,04$ (IVA, KI, IHA, IHD $p > 0,05$)
Sloot <i>et al.</i> 2013 ⁽²²²⁾	Países Bajos	Retrospectivo, estudio de cohortes	53	12	ISV: de 97 \pm 36 a 92 \pm 36 IVA: de $0,96 \pm 0,42$ a $0,90 \pm 0,43$ KI: de $1,25 \pm 0,12$ a $1,25 \pm 0,13$ CKI: de $1,09 \pm 0,07$ a $1,08 \pm 0,06$ IHD: de $0,10 \pm 0,06$ a $0,10 \pm 0,06$ Rmin: de $5,81 \pm 0,72$ a $5,97 \pm 0,69$ (KI, IHA $p > 0,05$)

1.2.6. Parámetros de elevación

De los cuatro parámetros de elevación analizados en nuestro trabajo, el punto más elevado de la cara anterior medido en el ápex corneal es el único con un descenso estadísticamente significativo a los 12 meses del CXL (Tabla 40). Este parámetro disminuyó de media $3,17 \mu\text{m}$ (IC95% 5,30; 1,04) al final del seguimiento en el grupo de tratamiento. A los 12 meses, en el 83,30% de los ojos en el grupo de tratamiento, el punto más elevado en el ápex de la cara anterior corneal disminuyó o permaneció estable, a diferencia del grupo control donde este parámetro permaneció estable o disminuyó en el 63,30% de los ojos. No se hallaron nuevos resultados al estratificar la muestra por grado de queratocono, paquimetría y edad.

Del análisis del punto más elevado de la cara anterior medido en el punto más fino, de los puntos más elevados de la cara posterior medidos en el ápex y en el punto más fino no se pueden extraer resultados concluyentes. A excepción de que en el 63,30% de los ojos del grupo de tratamiento el punto más elevado de la cara anterior medido en el punto más fino permaneció estable o disminuyó a los 12 meses, a diferencia del grupo control donde este parámetro permaneció estable o disminuyó en el 43,30% de los ojos.

No se ha encontrado bibliografía publicada con la que se pueda comparar los resultados de esta Tesis Doctoral.

1.2.7. Paquimetría corneal

De los parámetros de eficacia examinados en este proyecto, la paquimetría corneal es uno de los más importantes, ya que son los queratinocitos y las fibrillas de colágeno los que reciben el impacto directo de la radiación UVA. Por tanto, era necesario analizar los cambios que produce el CXL en el espesor corneal para mejorar la comprensión del curso clínico natural esperable después de un procedimiento de CXL.

En los tres parámetros de paquimetría analizados en esta Tesis Doctoral (paquimetría central, paquimetría mínima y paquimetría en el ápex), se encontró una mayor diferencia entre ambos grupos en el mes 1, con un descenso medio de aproximadamente $40 \mu\text{m}$ en el grupo de tratamiento en cada una de ellas (Tablas 45, 46 y 47). Esta diferencia fue menor en valor a media que avanzaron las visitas, pero en todas ellas fue estadísticamente significativa. La evolución en el tiempo del grupo de tratamiento fue estadísticamente significativa en los tres parámetros (Figuras 62, 63 y 64). Y a los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal no fueron estadísticamente significativos en ninguno de los grupos en las tres variables. Por lo que se puede afirmar que pasado un año del tratamiento con CXL la córnea vuelve a recuperar su grosor anterior al procedimiento.

Al analizar la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se encontraron los mismos resultados que en el análisis general. Lo que confirma que el tratamiento con CXL produce una disminución de la paquimetría en los primeros meses independientemente de estos tres factores (Tabla 48).

La fisiología exacta de este adelgazamiento inicial después del tratamiento con CXL se desconoce por el momento. La remodelación epitelial después de la desepitelización es un

posible factor relacionado con estos cambios. La reepitelización después del CXL se suele producir 4-5 días después del procedimiento, pero hay un proceso de remodelación epitelial posterior a lo largo del tiempo que también podría influir en el grosor corneal. Además, cambios estructurales y anatómicos producidos por el CXL en las fibrillas de colágeno, como la compresión de las fibrillas (sobre todo en las de disposición transversal), cambios en la hidratación y edema, apoptosis de los queratinocitos y cambios en los glicosaminoglicanos podrían estar también implicados ^(158, 225).

Respecto al proceso de recuperación del grosor corneal en los meses posteriores, se desconoce si responde también a un efecto de cicatrización normal o si puede ser el resultado de la regresión de proceso de CXL. Sin embargo, numerosos estudios de pacientes con CXL con seguimientos de varios años han demostrado que el efecto del CXL se mantiene a largo plazo ^(181, 212). Por lo que son necesarios nuevos estudios con un análisis más profundo de la regeneración corneal después de un tratamiento con CXL para aclarar estas conjeturas.

En la Tabla 69 se muestran diferentes artículos publicados donde se analiza los cambios producidos en la paquimetría después de un tratamiento con CXL. En algunos de ellos las diferencias a los 12 meses respecto a la basal fueron estadísticamente significativas y en otros no alcanzaron la significación estadística.

En el artículo que realizaron Greenstein *et al.* en el que estudiaron estos cambios en la paquimetría, utilizando al igual que en nuestro trabajo el topógrafo Pentacam®, también encontraron una disminución significativa de la paquimetría en el mes 1 en el grupo de tratamiento. A partir del mes 3, la paquimetría se incrementaba hasta estabilizarse en el mes 6. Sin embargo en su artículo, a diferencia de los resultados de esta Tesis Doctoral, sí hallaron una diferencia significativa respecto al valor basal a los 12 meses en las tres variables de paquimetría (central, mínima y en el ápex) en el grupo de queratoconos (Tabla 69) ⁽²²⁰⁾. Por su parte, Vinciguerra *et al.* no observaron una diferencia a los 12 meses en la paquimetría mínima, pero sí encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la paquimetría central a los 12 meses (Tabla 69) ⁽²¹¹⁾.

Chow *et al.* realizaron un estudio de los cambios en la paquimetría a nivel intraoperatorio utilizando una OCT de segmento anterior. La disminución que observaron a los 30 minutos de iniciar el procedimiento fue de $96,50 \pm 64,70 \mu\text{m}$ en la paquimetría central y de $96,00 \pm 46,10 \mu\text{m}$ en la paquimetría mínima (Tabla 69) ⁽²²⁶⁾.

Tabla 69. Resultados de la paquimetría después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	PAQUIMETRÍA (μm)
Vinciguerra <i>et al.</i> 2009 ⁽²¹¹⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	28	12	Central: de $490,68 \pm 30,69$ a $470,09 \pm 29,01$ Mínima: de $451,14 \pm 25,97$ a $436,23 \pm 29,38$ ($p>0,05$)
Doors <i>et al.</i> 2009 ⁽²²⁷⁾	Países Bajos	Prospectivo, no aleatorizado	29	12	Central previa: 495 ± 48 disminución de 24 ± 19
Caporossi <i>et al.</i> 2010 ⁽²¹²⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	Central y mínima: Valores no disponibles. Cambios $p>0,05$ a los 12 meses
Arsi <i>et al.</i> 2011 ⁽²⁰⁹⁾	Francia	Retrospectivo, serie de casos	142	12	Central: de $482,00 \pm 59,00$ a $471,00 \pm 47,00$
Greenstein <i>et al.</i> 2011 ⁽²²⁰⁾	EEUU	Prospectivo, aleatorizado, ensayo controlado	54	12	Central: de $472,10 \pm 42,60$ a $465,70 \pm 42,90$ Mínima: de $440,20 \pm 55,40$ a $428,10 \pm 53,80$ Ápex: de $458,20 \pm 51,40$ a $450,00 \pm 52,50$
Guber <i>et al.</i> 2012 ⁽²¹⁴⁾	Suiza	Prospectivo, no aleatorizado	33	12	Descenso de $11,30$ ($p>0,05$)
Arora <i>et al.</i> 2013 ⁽²¹⁶⁾	India	Prospectivo, no aleatorizado	30	12	Grupo km ≤ 53 Dp: Central: de $447,53 \pm 33,35$ a $384,07 \pm 58,53$ Mínima: de $430,13 \pm 30,28$ a $360,87 \pm 75,03$ Grupo km >53 Dp: Central: de $414,50 \pm 16,89$ a $346,07 \pm 23,89$ Mínima: de $404,80 \pm 9,22$ a $350,14 \pm 32,12$
Chow <i>et al.</i> 2013 ⁽²²⁶⁾	Japón	Prospectivo, no aleatorizado	6	Intraoperatorio	Descenso Central: $96,50 \pm 64,70$ Mínima: $96,00 \pm 46,10$
Ghanem <i>et al.</i> 2014 ⁽²¹⁵⁾	Brasil	Prospectivo, serie de casos	42	24	Central: de $487,00 \pm 46,00$ a $494,00 \pm 34,00$

I.2.8. Parámetros de cámara anterior

En el volumen de CA, no se encontraron diferencias entre ambos grupos al comparar los valores basales con cada una de las visitas. Pero al final del seguimiento, sí se observó un descenso medio estadísticamente significativo en ambos grupos. En el grupo de tratamiento esta disminución fue de $7,93 \text{ mm}^3$ (IC95% 11,43; 4,43) y en el grupo control de $10,30 \text{ mm}^3$ (IC95% 16,42; 4,18) (Tabla.49).

Con el análisis de la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, no se pudieron extraer nuevas conclusiones.

Respecto a la profundidad de CA, no se encontraron diferencias entre ambos grupos al comparar los valores basales con cada una de las visitas, excepto en el mes 3 (Tabla 50). A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal fueron estadísticamente significativos en el grupo control, donde se observó un descenso medio de 0,08 mm (IC95% 0,14; 0,02) (Tabla 59). La evolución en el tiempo que siguió la profundidad de CA fue estadísticamente significativa en ambos grupos (Figura 66).

Estos cambios encontrados tanto en el volumen de CA como en la profundidad de CA, no parecen tener significación clínica, ya que su valor absoluto es muy bajo. Por lo que se puede concluir que el tratamiento con CXL no produce cambios relevantes a nivel de la CA. Son necesarios nuevos estudios con un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes para corroborar estos resultados.

En la Tabla 70 se resumen los resultados de los dos únicos artículos encontrados en la bibliografía que estudian específicamente ambos parámetros de CA después de un tratamiento con CXL en pacientes con queratocono. Vinciguerra *et al.*, en su estudio con pacientes con queratocono grado III según la clasificación de Amsler-Krumeich, encontraron a los 12 meses del tratamiento una disminución estadísticamente significativa en la profundidad de CA, pero no en el volumen de CA ⁽²¹¹⁾. La localización de la mayor disminución de la profundidad de CA, coincidía con la posición exacta del ápex, el punto más fino y la zona con mayor aplanamiento post-CXL.

Toprak *et al.* concluyeron en su artículo que aunque el tratamiento de CXL pueda producir una disminución de la paquimetría corneal, los parámetros de CA permanecen estables después de seis meses del procedimiento ⁽²²⁸⁾. En su estudio, además de analizar el volumen y la profundidad de CA, investigaron si en el ángulo iridocorneal se producían también cambios (Tabla 70).

Tabla 70. Resultados de los parámetros de cámara anterior después del tratamiento con CXL

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	PARÁMETROS DE CÁMARA ANTERIOR
Vinciguerra <i>et al.</i> 2009 ⁽²¹¹⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	28	12	Volumen CA: de 202,39 ± 37.19 a 192,59 ± 31,97 mm3 (p>0,05) Profundidad CA: de 3,42 ± 0,15 a 3,28 ± 0,08 mm (p<0,05)
Toprak <i>et al.</i> 2013 ⁽²²⁸⁾	Turquía	Retrospectivo,	47	6	Volumen CA: de 204,49 ± 33,95 a 202,68 ± 33,56 mm3 (p>0,05) Profundidad CA: de 3,33 ± 0,29 a 3,34 mm (p>0,05) Ángulo CA: de 37,37 ± 5,50 a 37,26 ± 5,91 grados. (p>0,05)

I.3.PARÁMETROS DE SEGURIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL

I.3.1.Estudio endotelial

El parámetro de seguridad más importante en el tratamiento con CXL es sin duda el endotelio corneal. Después del estroma corneal, es la siguiente estructura donde puede afectar la radiación UVA. Su alteración puede provocar la pérdida de la transparencia corneal con la consiguiente disminución en la agudeza visual.

En ninguna de las tres variables del estudio del endotelio corneal analizadas en esta Tesis Doctoral (densidad celular, coeficiente de variación y porcentaje de hexagonalidad), se encontraron cambios estadísticamente significativos a los 12 meses del seguimiento. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar cada una de las visitas con la variable basal ni en la evolución a lo largo del estudio (Tablas 52, 53 y 54).

Al analizar la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se encontraron resultados similares al análisis general. Lo que confirma que el tratamiento con CXL no produjo una alteración significativa en las células endoteliales pasados 12 meses del tratamiento (Tablas 52, 53 y 54).

En la bibliografía revisada, el parámetro del estudio endotelial más analizado es la densidad celular (Tabla 71). Al igual que en nuestro trabajo, en estos artículos no se hallaron cambios en esta variable después del tratamiento con CXL. Sí se observó un daño endotelial en pacientes tratados con CXL cuya paquimetría mínima era menor de 400 µm. Kymionis *et al.* estudiaron las características corneales después de un tratamiento con CXL en córneas con paquimetría menor a esa cifra. En su artículo, detectaron una disminución media significativa de 2.733 ± 180 cel/mm2 previas al CXL a 2.441 ± 400 cel/mm2 un año después del tratamiento ⁽²²⁹⁾.

A pesar de lo anteriormente publicado, se han comunicado casos de descompensación endotelial en pacientes con paquimetrías >400 µm previas al tratamiento con CXL. En el artículo de Gokhale *et al.* se expuso el caso clínico de un paciente tratado con CXL que presentó un edema corneal masivo al mes del tratamiento. A los 6 meses de su resolución, la densidad celular endotelial había descendido un 40% respecto al ojo contralateral no tratado. Entre las posibles causas planteadas por los autores se encuentran, una mayor radiación UVA por un error en la calibración del aparato o una incorrecta instilación de la riboflavina con una menor frecuencia de lo habitual, lo que habría provocado una mayor penetración de la radiación en la superficie ocular ⁽²³⁰⁾. Sin embargo, este hecho es un caso aislado y no representa la seguridad de esta técnica que ha sido demostrada a través de la bibliografía publicada.

Tabla 71. Resultados del estudio endotelial después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	ESTUDIO ENDOTELIAL
Vollensak et al. 2003 ⁽¹⁴⁶⁾	Alemania	Prospectivo, no aleatorizado	23	23	Densidad celular sin cambios (p<0,05). Datos no disponibles
Coskunseven et al. 2009 ⁽²³¹⁾	Turquía	Prospectivo, comparativo no aleatorizado	38	9	Densidad celular: de 2.624 ± 213 a 2.596 ± 234 cel/mm2(p>0,05)
Vinciguerra et al. 2009 ⁽²¹¹⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	28	12	Densidad celular: de 2.651 ± 321,36 a 2.598 ± 563,84 cel/mm2 (p>0,05)
Doors et al. 2009 ⁽²²⁷⁾	Países Bajos	Prospectivo, no aleatorizado	29	12	Densidad celular: de 2.701 ± 352 a 2.703 ± 273 cel/mm2 (p>0,05)
Caporossi et al. 2010 ⁽²¹²⁾	Italia Francia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	Densidad celular: previo al CXL 2.451 ± 1.30,44 cel/mm2 descenso del 2% (p>0,05)
Arsi et al. 2011 ⁽²⁰⁹⁾		Retrospectivo, serie de casos	142	12	Densidad celular: de 2.851 ± 483 a 2.741 ± 401 cel/mm2 (p>0,05)
Arora et al. 2013 ⁽²¹⁶⁾	India	Prospectivo, no aleatorizado	30	12	Densidad celular: Grupo km ≤53 Dp: de 2.883,67 ± 172 a 2.888 ± 168 cel/mm2(p>0,05) Grupo km >53 Dp: de 2.878 ± 162 a 2.880 ± 162 cel/mm2(p>0,05)

1.3.2.Grosor macular

Otro parámetro de seguridad analizado fue la repercusión del CXL en la retina. No se halló ninguna diferencia entre ambos grupos al comparar el grosor macular central basal con cada una de las visitas. A los 12 meses, los cambios registrados respecto al valor basal y la evolución en el tiempo del grosor macular tampoco fueron estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos.Y al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, los resultados son análogos.

Por lo que se puede concluir que el CXL no produjo ningún cambio en el espesor retiniano central al final del seguimiento. En consecuencia, se puede afirmar que el CXL es un tratamiento seguro a nivel retiniano.

No se han encontrado otros artículos que como en esta Tesis Doctoral analicen si existen cambios en el grosor macular central medido con OCT. Se ha publicado que con 3 mW/cm² de radiación UVA en la superficie de la córnea y una concentración de riboflavina de 0,10%, la radiación UVA se reduce en un 95%, lo que resulta en una radiación de 0,15 mW/cm² (0,27 J/cm²). Se ha demostrado que esta radiación está por debajo de los umbrales conocidos de daño para el endotelio, cristalino y retina ⁽²³²⁾. Además, la radiación UVA es cataratógena a partir de 70 J/cm², lo que dista mucho de la radiación que puede atravesar la córnea (0,27 J/cm²) si se emplea riboflavina ⁽¹⁴⁶⁾.

1.3.3.Haze corneal

El haze corneal es una de las complicaciones más frecuentes en el tratamiento con CXL. Los estudios demuestran que la profundidad del CXL puede ser observada siguiendo la línea de

demarcación vista en el estroma corneal o clasificando el haze corneal con la lámpara de hendidura ^(225, 233).

En el estudio del haze corneal que se realizó en esta Tesis Doctoral, se halló una diferencia estadísticamente significativa en mes 1, 3 y 6 entre ambos grupos al analizar el haze con el estado basal. La mayor diferencia fue en el mes 3, donde el grupo de tratamiento tuvo un empeoramiento del haze de 0,43 (EE_m 0,10), a diferencia del grupo control donde no hubo cambios (p=0,000) (Tabla 58). Los cambios registrados en ambos grupos tuvieron una evolución en el tiempo estadísticamente significativa (Figura 71).A los 12 meses, en ninguno de los pacientes de ambos grupos se encontró haze corneal.

Al realizar el mismo análisis en la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, también se observó una mayor diferencia estadísticamente significativa en el mes 3 en todos los subgrupos.

Los resultados de nuestro trabajo mostraron que el tratamiento con CXL produjo cierto grado de haze corneal a partir del mes 1, que se hizo máximo en el mes 3 y que fue disminuyendo a partir de este mes para desaparecer en todos los pacientes en el mes 12.

El tratamiento con corticoides tópicos se realizó durante 6 semanas, lo que pudo contribuir al menor grado de aparición y a acelerar su desaparición.

En esta Tesis Doctoral, en el 53,33% de los pacientes del grupo de tratamiento se observó algún grado de haze corneal. En los estudios publicados, la incidencia del haze varía según los artículos. Caporossi et al. describieron edema estromal detectable clínicamente en la biomicroscopía en el 70% de los pacientes tratados con CXL en los primeros 30 días postratamiento. En el 9,80% de los pacientes, se observó un haze temporal, 14 casos en los primeros 3 meses, y 2 casos después del sexto mes. En todos ellos desapareció a los 12 meses ⁽²¹²⁾.

Arora et al. analizaron la aparición de haze dividiendo la muestra a estudio según la queratometría. Encontraron que a la semana del procedimiento, el 33,30% de los pacientes con Km ≤53 Dp presentaban haze medio y el 20% si la Km era >53 Dp. En ambos grupos observaron un haze moderado en el 20% de los pacientes a partir de la primera semana.Al final de los 12 meses de seguimiento, ninguno de los pacientes presentaba signos de haze corneal ⁽²¹⁶⁾.

Existe la discusión de si el haze corneal es un hallazgo normal después de un tratamiento con CXL y de si este haze afecta a la visión. El haze corneal encontrado después de un CXL es distinto al hallado tras una PRK, ya que ambos presentan una profundidad diferente. Mientras que el haze post-PRK es estrictamente subepitelial y tiene aspecto reticulado, el haze post-CXL se extiende desde el estroma anterior hasta el 60% de su profundidad, lo que equivale a una profundidad de 300 µm; y tiene un aspecto empolvado. Dicha profundidad coincide con la que alcanza el tratamiento de CXL en la córnea ⁽²³³⁾. La naturaleza del haze corneal es aún incierta, pero se sabe que está asociada a la profundidad del CXL y a la pérdida de queratinocitos ⁽²²⁵⁾. Son necesarios nuevos estudios que incluyan la microscopía confocal para elucidar su patogenia.

Greenstein et al. realizaron un estudio para conocer la historia natural del haze corneal asociado al CXL de forma objetiva, utilizando imágenes de Scheimpflug y la lámpara de hendidura en pacientes con queratocono y ectasias corneales. En su trabajo, Greenstein observó que el

haze corneal fue mayor en el mes 1, se estabilizó en el mes 3 y disminuyó entre el mes 3 y mes 12 (219). A diferencia de esta Tesis Doctoral, en su trabajo el haze corneal no había regresado completamente a los 12 meses del tratamiento con CXL en el grupo de pacientes con queratocono ($p > 0,001$). Las evoluciones de la densitometría corneal y de la biomicroscopía fueron similares a lo largo del seguimiento. A pesar de encontrar correlación clínica entre el haze corneal y la AVSC, la AVCC, la paquimetría mínima y la Kmax y Kmin, no pudo demostrar correlación estadísticamente significativa entre los cambios encontrados en el haze corneal y los resultados clínicos postoperatorios.

Mazzotta *et al.* analizaron el haze corneal después del tratamiento con CXL en pacientes con queratocono empleando el microscopio confocal in vivo. En su estudio, el haze corneal se desarrolló en el segundo y tercer mes después del procedimiento y fue en algunos casos resistente a corticoides tópicos. También observaron un aumento de la densidad de la matriz extracelular fibrilar, la cual fue mayor en paciente con queratocono avanzado (234).

En otro artículo posterior publicado por Greenstein *et al.* relacionaron el origen del haze corneal post-CXL con el adelgazamiento de la paquimetría que se produce con este tratamiento. Este adelgazamiento per se puede modificar la orientación y la separación de las láminas de colágeno, provocando una dispersión de la luz y la apariencia clínica del haze corneal. Con el paso del tiempo, al recuperarse el grosor corneal, la matriz de láminas de colágeno puede normalizarse con la consiguiente disminución del haze. Esta hipótesis se sustenta en la coincidencia en el tiempo del adelgazamiento y haze corneal y la posterior recuperación de ambos. El haze parece hacerse máximo cuando la córnea está más adelgazada, y se aclara cuando la córnea empieza a recuperar su grosor (220).

1.3.4.Complicaciones

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, el haze corneal puede ser considerado una complicación o parte de la evolución natural después de un tratamiento con CXL. Por lo que no será comentado en este apartado de la discusión.

En esta Tesis Doctoral no se ha registrado ninguna complicación durante el procedimiento del CXL ni durante el seguimiento de 12 meses. Además, se ha demostrado que el CXL no produjo cambios en el endotelio corneal ni en el grosor macular a los 12 meses pasado un año del tratamiento. Por todos estos motivos, se puede afirmar que el tratamiento con CXL es un procedimiento seguro.

La mayoría de los estudios publicados coinciden con nuestro estudio en la escasez de complicaciones del CXL. Caporossi *et al.* en su estudio con un seguimiento medio de 52,40 meses (rango 48-60), no encontraron efectos adversos persistentes. Tampoco detectaron retrasos en la reepitalización ni daño endotelial (212).

Sin embargo, otros autores sí han registrado casos aislados de efectos secundarios después del CXL. En la Tabla 72 se resumen las complicaciones publicadas en la literatura posteriores al tratamiento con CXL.

Tabla 72. Complicaciones en el CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	EFFECTOS SECUNDARIOS CXL
Kymionis <i>et al.</i> 2007 (235)	Grecia	Caso clínico	1	Queratitis herpética inducida con iritis
Kymionis <i>et al.</i> 2007 (236)	Grecia	Caso clínico	1	Queratitis difusa lamelar
Wollensak <i>et al.</i> 2008 (237)	Alemania	Caso clínico	1	Opacificación difusa subepitelial
Zamora <i>et al.</i> 2009 (238)	Australia	Caso clínico	1	Queratitis microbiana
Raiskup <i>et al.</i> 2009 (181)	Alemania	Caso clínico	163	Cicatrización estromal en el 8,60%
Gokhale <i>et al.</i> 2010 (239)	India	Caso clínico	1	Melting corneal agudo
Faschinger <i>et al.</i> 2010 (240)	Austria	Caso clínico	2	Melting corneal en ambos ojos de un paciente
Gokhale <i>et al.</i> 2011 (230)	India	Caso clínico	1	Pérdida de células endoteliales
Labiris <i>et al.</i> 2011 (241)	Grecia	Caso clínico	1	Melting corneal con perforación
Kymionis <i>et al.</i> 2012 (229)	Grecia	Serie de casos prospectivo	14	Pérdida de células endoteliales en córneas finas

En el artículo de Seiler *et al.* realizaron una búsqueda bibliográfica de los efectos adversos del CXL desde que se describió la técnica hasta marzo de 2013. Las tasas de complicaciones publicadas variaron del 1% al 10% dependiendo del grado de queratocono. Las complicaciones postoperatorias tempranas descritas fueron haze estromal, infiltrados estériles, descompensación endotelial, retraso en la cicatrización epitelial y queratitis infecciosa. Dentro de las tardías se ha descrito la opacidad estromal. En su artículo, Seiler concluye que las complicaciones después del tratamiento con CXL en pacientes con queratocono son raras, pero el manejo de estas complicaciones puede necesitar una queratoplastia (242).

■ 2. ESTUDIO TENSIONAL

2.1. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO DE PERKINS®

En las visitas del mes 6 y mes 12 posteriores al tratamiento con CXL, las PIO medidas con el tonómetro de Perkins® en el grupo de tratamiento fueron mayores que en la visita basal. Se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la medida de la PIO en el mes 6 con el valor basal. En el grupo de tratamiento, la PIO medida con Perkins® aumentó en ese mes 0,57 mmHg (EE_M 0,46) (Tabla 59). Sin embargo, las diferencias encontradas en la PIO medida con Perkins® a los 12 meses no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos. Con el análisis de la muestra estratificada por grado de queratocono, paquimetría y edad, se obtuvieron resultados similares.

El proceso de foto-oxidación del CXL aumenta los enlaces moleculares entre fibrillas de colágeno, lo que provoca un aumento de la rigidez corneal⁽¹⁴⁸⁾. Al contrario de lo esperado, en esta Tesis Doctoral la PIO medida con Perkins® no mostró un incremento significativo al final del seguimiento en el grupo de tratamiento, sólo en el mes 6. En otros artículos publicados, como en el de Kymionis *et al.*, con un mayor número de ojos aunque sin grupo control, encontraron un aumento significativo de la PIO en el mes 6 y mes 12 después de realizar un tratamiento con CXL. La PIO media basal medida mediante tonometría de aplanación fue $9,95 \pm 3,01$ mmHg. A los 6 meses fue de $11,40 \pm 2,89$ mmHg y a los 12 meses de $11,35 \pm 3,38$ mmHg (ambos $p < 0,001$). No encontraron diferencias en el cambio de la PIO entre el mes 6 y mes 12. Los autores concluyen que los cambios encontrados en la PIO no tuvieron relación con la edad del paciente, la paquimetría previa o la queratometría basal y presuponen que el aumento de la PIO es consecuencia del incremento de la rigidez corneal⁽²⁴³⁾.

A diferencia del artículo anterior, en el estudio que realizaron Gkika *et al.* con un número similar de pacientes y comparando los resultados con un grupo control de pacientes sin queratocono; no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medida de la PIO con GAT después de 6 meses del tratamiento con CXL a pesar de observar valores de PIO mayores a los basales⁽²⁴⁴⁾.

En nuestro estudio no podemos descartar que la ausencia de significación estadística pueda deberse al tamaño muestral pues parece existir una tendencia al aumento de la PIO con el paso del tiempo.

Los principios de funcionamiento de la tonometría de aplanación se basan en la asunción de la rigidez estándar de la córnea. Como ya se ha comentado, después de un procedimiento de CXL la rigidez corneal aumenta. Estudios *in vitro* mostraron que el tratamiento con CXL en córneas humanas puede sobreestimar la PIO en un rango de 1,80 a 3,10 mmHg dependiendo del tipo de tonómetro utilizado (de aplanación, de contorno dinámico, Tonopen XL®⁽²⁴⁵⁾). Sin embargo, esta sobreestimación es considerablemente menor a la magnitud de la sobreestimación esperada teóricamente, ya que la rigidez corneal después de un CXL aumenta un 330%⁽¹⁵⁵⁾. Se ha demostrado que las alteraciones en la rigidez corneal ejercen una mayor influencia en las medidas de PIO que la curvatura corneal o la paquimetría, parámetros que también se afectan a la medición de PIO⁽²⁴⁶⁾. Sin embargo, en otros artículos como el de Gkika *et al.* y los resultados de esta Tesis Doctoral indican que otros factores biomecánicos además de la rigidez deben interaccionar en la córnea después de un tratamiento con CXL, ya que no siempre se puede demostrar este aumento de la PIO posterior al CXL⁽²⁴⁴⁾.

Estos cambios biomecánicos después del CXL siguen siendo objeto de numerosos estudios. Son necesarios nuevas líneas de investigación con un mayor número de pacientes y seguimiento para dilucidar estas hipótesis.

2.2. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO DE PASCAL®

A diferencia de la medida de la PIO con el tonómetro de Perkins®, el cambio en la PIO medida con el tonómetro de Pascal® respecto al valor basal fue estadísticamente significativo en el grupo de tratamiento al final del seguimiento, con un incremento medio de 1,46 mmHg (IC95% -0,46; 2,47) ($p=0,006$). En todas las visitas del grupo de tratamiento, la PIO medida con Pascal® fue mayor que en la visita anterior. Esta evolución a lo largo del seguimiento también fue estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento a diferencia del grupo control ($p=0,023$) (Figura 73 y Tabla 60).

Al subdividir la muestra por grado de queratocono, paquimetría y edad, en los subgrupos de tratamiento con grado I de queratocono, con paquimetría < 475 μm y con edad ≥ 32 años, se encontró un aumento medio de la PIO significativo a los 12 meses respecto al valor basal (Tabla 60).

El PDCT fue diseñado en un intento de medir la PIO independientemente del grosor central corneal y mejorar así el GAT considerado hasta el momento como el *gold standard*. Mientras que el funcionamiento del GAT se basa en la presunción de una rigidez estándar de la córnea, el PDCT se fundamenta en la elasticidad corneal que permite a la córnea asumir la forma cóncava del cono. Esta elasticidad corneal también se ve afectada por el CXL⁽²⁴⁷⁾. Este puede ser uno de los motivos por el cual en nuestro trabajo la PIO medida con el tonómetro de Pascal® aumentó a los 12 meses después del CXL. Al perder parte de esta elasticidad con el endurecimiento de la córnea, la PIO se incrementa respecto al valor basal.

En contra de nuestros resultados, en el artículo de Gkika *et al.* no observaron diferencias estadísticamente significativas en la medida de la PIO con PDCT a los 6 meses del tratamiento. Sin embargo, sí encontraron diferencias respecto al valor basal en el primer mes. Los autores explican este hecho por el edema corneal inicial debido al tratamiento con CXL⁽²⁴⁴⁾.

2.3. PIO MEDIDA CON TONÓMETRO ICARE®

En todas las visitas, excepto en el mes 3, la PIO medida con el tonómetro ICare® es mayor a la anterior en el grupo de tratamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la medida de la PIO con el tonómetro ICare® al comparar el valor basal respecto a cada una de las visitas. Tampoco hubo un cambio significativo a los 12 meses en ambos grupos. Aunque sí se observó una evolución en el tiempo estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento (Figura 74).

Al realizar el mismo análisis en la muestra subdividida por grado de queratocono, paquimetría y edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las visitas del mes 6 y mes 12 en el subgrupo de tratamiento con grado I de queratocono. A los 12 meses, el aumento medio de la PIO en el subgrupo de tratamiento con grado de queratocono I fue de 2,53 mmHg (IC95% -0,66; 4,40).

El RT utiliza una sonda con una punta final de 1 mm de diámetro. Este tipo de tonómetros son muy susceptibles a errores accidentales porque son extremadamente dependientes de las características centrales de la córnea. Esto puede tener importancia clínica, especialmente en ojos con cicatrices corneales centrales o paracentrales. No obstante, uno de los criterios de exclusión de esta Tesis Doctoral era presentar cicatrices corneales, por lo que este hecho no ha sido un problema para la metodología y análisis de los datos.

Se desconoce cuál puede ser la causa de no haber encontrado cambios estadísticamente significativos a los largo del seguimiento entre ambos grupos. Puede ser debido a que este tipo de tonómetros sea más independiente de los cambios biomecánicos que produce el CXL.

La falta de artículos publicados utilizando el RT después del tratamiento con CXL hace necesario nuevos estudios para conocer la influencia de este procedimiento en las características biomecánicas de la córnea y su repercusión en la medida de la PIO con diferentes tipos de tonómetros.

2.4.MEDIDA DE LA PIO DESPUÉS DEL CXL EN LA LITERATURA

A lo largo de estos últimos años, se han realizado algunos estudios para investigar si existía algún aumento de la PIO posterior al tratamiento con CXL y cuantificarlo. Sus resultados se resumen en la Tabla 73. Se ha elegido el GAT para realizar este resumen bibliográfico, ya que sigue siendo considerado el *gold standard* de la tonometría, además de ser el tonómetro más utilizado en los artículos revisados encontrados en la literatura.

Tabla 73. Resultados de la PIO después del tratamiento con CXL.

AUTOR	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	Nº DE OJOS	SEGUIMIENTO (meses)	PIO BASAL (mmHg)	PIO FINAL (mmHg)
Wollensak et al. 2003 ⁽¹⁴⁶⁾	Alemania	Prospectivo, no aleatorizado	23	23	13,6 ± 2,0	13,80 ± 2,50 (p =0,612)
Raiskup-Wolf et al. 2008 ⁽¹⁸¹⁾	Alemania	Retrospectivo, serie de casos	241	6-72	-	Aumento de 0,20 ± 1,4 (p>0,05)
Goldich et al. 2009 ⁽²⁴⁸⁾	Israel	Prospectivo, estudio de intervención	10	6	13,6 ± 2,06	14,70 ± 2,87 (p=0,021)
Caporossi et al. 2010 ⁽²¹²⁾	Italia	Prospectivo, no aleatorizado	44	48-60	14,77 ± 1,70	14,93 (p>0,05)
Kymionis et al. 2010 ⁽²⁴³⁾	Grecia	Prospectivo, no aleatorizado	55	12	9,95 ± 3,01	11,35 ± 3,38 (p<0,001)

- (Dato no disponible). En todos ellos se utilizó Tonometría de aplanación para obtener la PIO

Los resultados de estos estudios varían según el artículo. Por ejemplo, Wollensak et al. observaron un aumento de 0,20 mmHg después de dos años de seguimiento, siendo este cambio además no estadísticamente significativo ⁽¹⁴⁶⁾. Un aumento similar fue publicado por Raiskup-Wolf et al. cinco años más tarde. En su artículo con un número muy elevado de pacientes sí observaron un aumento estadísticamente significativo ⁽¹⁸¹⁾. El mayor cambio registrado en la literatura, fue publicado por Kymionis et al. en 2009. En su trabajo encontraron un aumento significativo de 1,40 mmHg después de 12 meses tras el CXL ⁽²⁴³⁾.

En esta Tesis Doctoral, el cambio ha sido un valor intermedio, 0,73 mmHg, si se compara con el resto de la literatura, aunque no se alcanzó la significación estadística al final del seguimiento.

2.5.CORRELACIÓN ENTRE LOSTONÓMETROS DE PERKINS®, PASCAL® E ICARE®

Al inicio del estudio, los tres tonómetros presentaron una correlación similar entre ellos, aunque sólo fue estadísticamente significativa entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® y entre el tonómetro de Pascal® y el tonómetro ICare®. Sin embargo, a lo largo del seguimiento la correlación intraclase fue mayor en todas las visitas entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® comparado con los otros dispositivos (Tabla 63).

En la visita basal, el tonómetro de Perkins® sobreestimó 0,7 mmHg la PIO con respecto a la medición realizada por el tonómetro de Pascal®. En las visitas posteriores, la medida de la PIO fue ligeramente sobreestimada por el tonómetro Pascal® respecto al tonómetro de Perkins®. Además, las diferencias medias encontradas entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal® fueron las de menor valor, sin alcanzar la significación estadística en ninguna de las visitas. Por último, tanto el tonómetro de Perkins® como el tonómetro de Pascal® sobreestimaron la PIO en más de 2 mmHg respecto al tonómetro ICare®.

En la literatura revisada no se han encontrado ningún artículo que compare la medición de la PIO antes y después del tratamiento con CXL utilizando estos tres tonómetros. El estudio más parecido encontrado ha sido el publicado por Gkika et al., en el que utilizaron el GAT, el PDCT y el ORA antes y después del tratamiento con CXL ⁽²⁴⁴⁾. Donde basalmente el PDCT sobreestimó de media 0,6 mmHg la PIO respecto al GAT, resultado contrapuesto al de esta Tesis Doctoral.

2.6.ANÁLISIS DE LAS GRÁFICAS DE BLAND ALTMAN

En la comparación realizada entre el tonómetro de Perkins® y el tonómetro de Pascal®, la pendiente de la recta de regresión fue de 0,53 (IC95% -0,10; 0,21) y no alcanzó la significación estadística, por lo que las diferencias de medidas de PIO entre ambos tonómetros fueron constantes para todo el rango de presiones. Este resultado se observó tanto en el grupo control como el grupo de tratamiento (Gráficas 75 y 76).

Al comparar cómo se comportaban el tonómetro de Perkins® y el tonómetro ICare® en la medida de la PIO, en el grupo de tratamiento la pendiente de la recta de regresión fue de -0,16 (IC95% -0,03; 0,01), y aunque no alcanzó la significación estadística, se aproximó a hacerlo. Por lo tanto, las diferencias de medidas de PIO entre ambos tonómetros fueron constantes para todo el rango de presiones en el grupo de tratamiento. A diferencia del grupo control, donde la pendiente de la recta de regresión fue de -0,24 (IC95% 0,43; 0,05) siendo estadísticamente significativa. Por tanto, se puede concluir que el tonómetro de Perkins sobreestimó la medida de la PIO con respecto al tonómetro de rebote para valores de PIO bajos, y la subestimó para valores de PIO altos (Gráficas 77 y 78).

En el análisis del comportamiento entre el tonómetro ICare® y el tonómetro de Pascal®, la pendiente de la recta de regresión fue de 0,23 (IC95% 0,04; 0,42) en el grupo de tratamiento y de 0,47 (IC95% 0,02; 0,47) en el grupo control, siendo estadísticamente significativa en ambos grupos. Esto se traduce en que para valores de PIO altos, el tonómetro ICare® sobreestimó la medida de la PIO con respecto al tonómetro de Pascal®; sin embargo con valores de PIO bajos la subestimó (Gráficas 79 y 80).

En la literatura publicada, no se han encontrado artículos que hagan este tipo de análisis en pacientes con queratocono y tratados con CXL. En el artículo de Rosentreter et al., donde comparan el GAT, el PDCT y RT en córneas patológicas sin aplicar ningún tratamiento, encontraron que el RT subestimó la PIO en pacientes con queratocono, a diferencia de los resultados mencionados anteriormente en este apartado, en los que en medidas de PIO altas tiende a sobreestimar la PIO ⁽¹²⁵⁾.

2.7. GLAUCOMA Y QUERATOCONO

La importancia de la medición de la PIO deriva fundamentalmente del conocimiento de que es el factor de riesgo más importante para el desarrollo y la progresión del glaucoma, causa más importante de ceguera irreversible en el mundo ⁽²⁴⁹⁾. Sin embargo, la medición precisa de la PIO está sujeta a diferentes variables de confusión, como el ciclo circadiano y la influencia de las propiedades biomecánicas de la córnea ^(246, 250). Además, cada vez más son más comunes los procedimientos refractivos, las indicaciones de queratoplastias y otros tratamientos como el CXL. Esto hace necesario el estudio de los cambios que estos tratamientos pueden producir en la estructura corneal y de su repercusión posterior en la medida de la PIO.

Asimismo, junto a la búsqueda del tonómetro más exacto es importante conocer las características estructurales de la córnea y el objetivo de la medición de la PIO, ya sea un objetivo clínico para el diagnóstico y seguimiento del paciente con glaucoma o como herramienta de despistaje. En el caso de tener un objetivo clínico, nuevos dispositivos como el PDCT o el ORA han demostrado ser en gran medida independientes de las características biomecánicas de la córnea y pueden ser particularmente útiles en ojos con córneas irregulares y después de queratoplastias o cirugía refractiva ^(109, 251). Sin embargo, es necesario seguir analizando estos nuevos dispositivos y sus resultados en la medida de la PIO con nuevos tratamientos como el CXL para conocer con exactitud su respuesta y su reproducibilidad.

Los pacientes con queratocono son diagnosticados normalmente a una edad precoz, y probablemente requieran diferentes actuaciones terapéuticas a lo largo de su vida. Algunas de ellas cambiarán las características biomecánicas de la córnea y también podrán requerir el uso de corticoides durante periodos de tiempo, lo que puede provocar la subida de la PIO en determinados pacientes.

Por otro lado, el glaucoma y el queratocono pueden estar interrelacionados de diferentes modos. El aumento de la PIO puede estar asociado con la progresión de esta enfermedad ectásica, especialmente en pacientes jóvenes ⁽²⁵²⁾. En el trabajo realizado por McMonnies *et al.* analizaron la respuesta corneal a la subida de la PIO. Concluyeron que los pacientes con queratocono, comparado con sujetos sanos, tuvieron un aumento significativo de la Kmax y Kmin y del punto de máxima elevación corneal al aumentar la PIO. Estos cambios fueron significativamente más elevados en pacientes menores de 30 años ⁽²⁵³⁾. Por otro lado, un espesor corneal bajo puede ser un factor de riesgo independiente para el aumento de la susceptibilidad del nervio óptico a un daño glaucomatoso ⁽²⁵⁴⁾. Y el grosor corneal puede estar relacionado con las propiedades biomecánicas de la lámina cribosa que afectan a la cabeza del nervio ⁽²⁵⁵⁾. Por último, recientemente se ha publicado un artículo en el que describen una asociación con queratocono en el 1,50% de los pacientes con glaucoma crónico juvenil y se ha encontrado una susceptibilidad genética de asociación entre un espesor central corneal bajo y el queratocono con el glaucoma ^(252, 256).

Todos estos hechos demuestran que es necesario controlar la PIO en los pacientes con queratocono a lo largo de toda su vida. Y que la búsqueda de un tonómetro que se adapte a las particularidades de estos pacientes y permita una medida exacta de la PIO aún sigue siendo una meta a lograr.

■ 3. REPERCUSIÓN DEL CXL EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON QUERATOCONO

Debido a que el CXL es un nuevo procedimiento quirúrgico, es importante conocer los cambios que produce en el postoperatorio, tanto de manera inmediata como a largo plazo. Ya que el oftalmólogo debe poder informar sobre ellos al paciente y debe ser capaz de evaluar los resultados clínicos.

3.1. CAMBIOS A CORTO PLAZO

A nivel clínico hay destacar que después del CXL, la AVSC y la AVCC empeoraron respecto al valor basal durante los 3 primeros meses y durante el primer mes, respectivamente. Asimismo, la clasificación de grado de queratocono al igual que los parámetros de refracción subjetiva empeoró durante los 6 meses post-CXL. Por tanto, es importante avisar al paciente de que su refracción y agudeza visual se verán disminuidas en los primeros meses después del CXL. En general, en todos los pacientes la AVCC fue suficiente para desarrollar con normalidad las actividades de la vida diaria durante dichos meses. Pero este hecho ha de tenerse en cuenta en personas con profesiones que exijan buena visión, como en el caso de los conductores.

A nivel topográfico, los valores de queratometría aumentaron durante el primer mes después del CXL. Al igual que los índices topográficos, que se agravaron durante los 3 primeros meses. Sin embargo, los parámetros de elevación se aplanaron durante el primer mes post-CXL, aunque estos últimos cambios no tuvieron significación estadística.

La paquimetría disminuyó de media 40 µm, por lo que habrá de tenerse en cuenta en las mediciones de la PIO durante los primeros meses post-CXL. Los cambios en la cámara anterior no fueron relevantes clínicamente.

Respecto a los parámetros de seguridad, subrayar que en el recuento endotelial no se encontraron cambios en los primeros meses, a excepción de un aumento del coeficiente de variación durante el primer mes y una disminución del coeficiente de hexagonalidad, que se normalizaron a partir del tercer mes.

Como único efecto secundario transitorio, hay que remarcar la aparición de *haze* corneal en el 53,33% de los pacientes del grupo de tratamiento durante los 6 primeros meses del estudio, siendo el tercero el mes en el que más se produjo. Este *haze* leve junto con los cambios en la refracción pueden ser los principales causantes de la disminución de la visión que se objetivó durante los primeros meses.

Los pacientes con queratocono en grado incipiente suelen tener muy buena calidad de visión con corrección óptica. Por tanto, son estos pacientes los que peor toleran una alteración de la visión después de un tratamiento. Por este motivo, antes de realizar este procedimiento cuyo objetivo es la detención de la progresión de la enfermedad y no la mejoría de la visión, es necesario conversar con el paciente para conocer sus expectativas y explicar lo anteriormente comentado. De este modo, el paciente podrá saber de antemano el posible empeoramiento transitorio de su visión y se evitarán preocupaciones innecesarias.

3.2. CAMBIOS A LARGO PLAZO

A nivel clínico, los valores de agudeza visual en el grupo de tratamiento, tanto la AVSC como la AVCC, experimentaron una mejoría al final del seguimiento respecto a la visita inicial. En la refracción subjetiva también se observó una mejoría, siendo la esfera el parámetro que más se redujo.

A nivel topográfico, al final del estudio se detectó una disminución de los parámetros de queratometría, y una mejoría de la mayoría de los índices topográficos de queratocono que se incluyen en el Pentacam®. También se observó una disminución de las variables de elevación, sobre todo en la cara anterior corneal.

La paquimetría experimentó una recuperación hasta valores similares a los previos al tratamiento. Las variables de cámara anterior tuvieron un mínimo cambio sin relevancia clínica.

Respecto a las variables de seguridad, los parámetros del estudio endotelial no tuvieron cambios comparando los resultados finales con la visita inicial.

Al final del seguimiento, ninguno de los pacientes presentaba signos de *haze* corneal.

En resumen, después de los 6 meses la estructura corneal se estabiliza y mejora la visión del paciente. Por tanto, durante el seguimiento de los pacientes con queratocono en progresión tratados con CXL, serán necesarios un mínimo de 12 meses para estabilizar la visión y conocer los resultados clínicos a largo plazo.

■ 4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Para el grupo control se incluyeron los ojos contralaterales. Uno de los criterios de inclusión en el estudio fue que los ojos contralaterales tenían que presentar queratocono en progresión. La limitación del estudio radica en que no se pudo incluir pacientes con el mismo grado de queratocono en ambos ojos, por lo que el ojo contralateral presentaba en la mayoría de los casos un grado de la enfermedad menor que el ojo del tratamiento con CXL. Esto ha podido provocar una falsa sensación de estabilidad o mejoría en el ojo control respecto al ojo tratado.
- No se realizó un estudio con biomicroscopía confocal o con tomografía óptica de coherencia de segmento anterior, que hubiese permitido conocer la profundidad de la acción del CXL y el estado celular en cada fase del estudio.
- Los pacientes incluidos en el estudio presentaban un queratocono con grado incipiente o moderado, pero en ningún caso grado IV de la clasificación de Amsler-Krumeich. De esta forma, las conclusiones de esta Tesis Doctoral no pueden aplicarse a pacientes con queratocono avanzado.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El empleo del *crosslinking* corneal es una técnica eficaz a largo plazo en el tratamiento del queratocono progresivo incipiente o moderado. La agudeza visual, con y sin corrección, refracción, valores queratométricos, índices topográficos y paquimetría mejoraron o se estabilizaron a los 12 meses del tratamiento respecto a los valores preoperatorios, objetivándose un empeoramiento inicial transitorio en alguno de los citados parámetros.
2. El *crosslinking* corneal es una técnica segura. No se detectaron efectos secundarios en el estudio endotelial ni en el grosor macular a los 12 meses después del tratamiento. No se observaron otras complicaciones relacionadas con el procedimiento. En los casos en los que se registró *haze* corneal, éste desapareció antes del final del seguimiento. En ninguno de los pacientes se observó empeoramiento de la agudeza visual a los 12 meses.
3. Previamente al tratamiento con *crosslinking* corneal, la correlación entre el tonómetro de aplanación y el tonómetro de contorno dinámico y entre el tonómetro de contorno dinámico y el tonómetro de rebote fue similar. El tonómetro de contorno dinámico es el que mejor se correlaciona con el tonómetro de aplanación después del tratamiento con *crosslinking* corneal.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984 Jan-Feb;28(4):293-322.

2. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Jan-Feb;42(4):297-319.

3. Alfonso JF, Lisa C, Merayo-Llodes J, Fernandez-Vega Cueto L, Montes-Mico R. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Sep;38(9):1576-82.

4. Jhanji V, Sharma N, Vajpayee RB. Management of keratoconus: current scenario. *Br J Ophthalmol*. 2011 Aug;95(8):1044-50.

5. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Mar;37(2):160-76.

6. Nottingham J, editor. *Practical Observations on Conical Cornea, and on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected With It*. London: John Churchill; 1854.

7. Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation In: Hulke J, editor. *The Collected Papers of Sir William Bowman Miscellaneous, Surgical and Ophthalmological Papers*. London: Harrison & Sons; 1982. p. 271-81.

8. Horner J. *Zur Behandlung des Keratoconus*. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*; 1869.

9. Robertson DA. *Diseases of the Eye*. Compiled in handwritten book-bound form by Gray Hassel. Edinburgh; 1881.

10. Parsons J. *Diseases of the cornea* In *Diseases of the Eye*. 5 ed. London: J&A Churchill; 1926. p. 236-7.

11. S Duke-Elder AL. Keratoconus In *System of Ophthalmology*. In: Kimpton H, editor. *Diseases of the Outer Eye, Cornea and Sclera*. London; 1965. p. 964-74.

12. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986 Mar;101(3):267-73.

13. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*. 2000 Aug;14 (Pt 4):625-8.

14. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)*. 2004 Apr;18(4):379-83.

15. Pérez RG. Estudio retrospectivo sobre 290 casos de queratocono. *Gaceta Óptica*. 2009(441):20-3.

16. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*. 2003 Mar;22(2):122-5.

17. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1109-13.

18. Tuft SJ, Fitzke FW, Buckley RJ. Myopia following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1992 Nov;76(11):642-5.

19. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec;39(13):2537-46.

20. Saini JS, Saroha V, Singh P, Sukhija JS, Jain AK. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin Exp Optom*. 2004 Mar;87(2):97-101.

21. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea*. 2012 May;31(5):581-93.

22. Rabinowitz YS, Nesburn AB, McDonnell PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):181-6.

23. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001 Dec;29(6):345-51.

24. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 Dec;16(4):607-20, vii.

25. Hallermann W, Wilson EJ. Genetic aspects of keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1977 Jun;170(6):906-8.

26. Hammerstein W. Genetics of conical cornea. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1974;190(4):293-308.

27. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1986;178:1-64.

28. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1990 Mar;108(3):365-71.

29. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1992 Oct;110(10):1413-4.

30. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 28;93(5):403-9.

31. Iwaszkiewicz E, Czubak M, Galecki W, Wozniak W. Keratoconus and coexisting diseases in monozygotic twins. *Klin Oczna*. 1992 Nov-Dec;94(11-12):345-6.

32. Bechara SJ, Waring GO, 3rd, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea*. 1996 Jan;15(1):90-3.

33. Owens H, Gamble G. Keratoconus in monozygotic twins in New Zealand. *Clin Exp Optometry*. 1995;78:125-9.

34. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, Puffenberger E, Zhu D, Antonarakis S, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea*. 1992 Jul;11(4):302-8.

35. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001 Dec;29(6):340-4.

36. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug;47(8):3345-51.

37. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012 Jun;31(6):716-9.

38. Davies PD, Lobascher D, Menon JA, Rahi AH, Ruben M. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1976 Apr;96(1):173-8.

39. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol*. 1977 Dec;61(12):761-4.

40. Copeman PV. Eczema and keratoconus. *Br Med J*. 1965 Oct 23;2(5468):977-9.

41. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*. 1975 May 3;1(18):571-3.

42. Ezra DG, Beaconsfield M, Collin R. Floppy eyelid syndrome: stretching the limits. *Surv Ophthalmol.* 2010 Jan-Feb;55(1):35-46.
43. Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down's syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1963 Jun;47:321-30.
44. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1985 Jun 15;99(6):659-63.
45. Dursun D, Piniella AM, Pflugfelder SC. Pseudokeratoconus caused by rosacea. *Cornea.* 2001 Aug;20(6):668-9.
46. Stoesser F, Levy D, Moalic S, Colin J. Pseudokeratoconus and ocular rosacea. *J Fr Ophthalmol.* 2004 Mar;27(3):278-84.
47. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibralter RP, Ingraham HJ, Udell JJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 1991 Nov;98(11):1674-8.
48. Culbertson VV, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea.* 1994 Jan;13(1):33-42.
49. Karsenas AG, Ruben M. Aetiology of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1976 Jul;60(7):522-5.
50. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea.* 2009 Jul;28(6):607-15.
51. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III.* 1993;316(4):425-30.
52. Wilson SE, Liu JJ, Mohan RR. Stromal-epithelial interactions in the cornea. *Prog Retin Eye Res.* 1999 May;18(3):293-309.
53. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotypes in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res.* 1999 Jul;18(4):529-51.
54. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res.* 1991 Jul;10(7):585-92.
55. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol.* 2001 Apr;85(4):379-81.
56. Critchfield JW, Calandra AJ, Nesburn AB, Kenney MC. Keratoconus: I. Biochemical studies. *Exp Eye Res.* 1988 Jun;46(6):953-63.
57. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1989 Oct;107(10):1507-10.
58. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Jun;39(7):1117-24.
59. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2005 Apr;112(4):654-9.
60. Lema I, Sobrino T, Duran JA, Brea D, Diez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol.* 2009 Jun;93(6):820-4.
61. Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1978 Mar;85(3):339-41.
62. Spoerl E, Raisky Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S737-40.
63. Sady C, Khosrof S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995 Sep 25;214(3):793-7.
64. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology.* 2006 Feb;113(2):184-90.
65. Sykakis E, Carley F, Irion L, Denton J, Hillarby MC. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology.* 2012 Apr;44(3):234-9.
66. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology.* 1980 Sep;87(9):905-9.
67. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol.* 1976 Sep;94(9):1579-84.
68. Pouliquen Y, Graf B, de Kozak Y, Bisson J, Faure JP. Morphological study of keratoconus. *Arch Ophthalmol Rev Gen Ophthalmol.* 1970 Jun-Jul;30(6-7):497-532.
69. Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, Meek KM, Ridgway AE, Harrison RJ. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992 Apr;33(5):1734-41.
70. Smolek MK. Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eye bank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993 Sep;34(10):2962-9.
71. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). *Am J Ophthalmol.* 2002 Nov;134(5):689-95.
72. Halabis JA. Analysis of the corneal endothelium in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt.* 1987 Jan;64(1):51-3.
73. Thota S, Miller WL, Bergmanson JP. Acute corneal hydrops: a case report including confocal and histopathological considerations. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006 May;29(2):69-73.
74. Cremona F. Biomicroscopía del queratocono. En: Albertazzi RG, editor. *Queratocono: Pautas para su diagnóstico y tratamiento.* Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 99-111.
75. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Noninflammatory Ectatic Disorders. In: Gabbey R, editor. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management.* 3rd ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2011. p. 865-88.
76. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond).* 2008 Apr;22(4):534-41.
77. Seiler T, Quirke AV. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998 Jul;24(7):1007-9.
78. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, Donnenfeld E, Wu H, McDonnell P, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Nov;31(11):2035-8.
79. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000 Aug;26(8):1117-22.
80. Khachikian SS, Belin MW, Ambrósio R. Evolution of Topographic/Tomographic Imaging. In: Belin MW, Khachikian SS, Ambrósio R, editors. *Elevation Based Corneal Topography.* 2 ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. p. 15-24.
81. Rand RH, Howland HC, Applegate RA. Mathematical model of a Placido disk keratometer and its implications for recovery of corneal topography. *Optom Vis Sci.* 1997 Nov;74(11):926-30.
82. Belin MW, Litoff D, Strods SJ, Winn SS, Smith RS. The PAR Technology Corneal Topography System. *Refract Corneal Surg.* 1992 Jan-Feb;8(1):88-96.
83. Bonnet R, Le Grand Y, Rapilly C. La Topographie Corneenne. In: Desroches N, editor. Paris; 1964.
84. Belin MW, Cambier JL, Nabors JR, Ratliff CD. PAR Corneal Topography System (PAR CTS): the clinical application of close-range photogrammetry. *Optom Vis Sci.* 1995 Nov;72(11):828-37.
85. Wegener A, Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye: a review. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2001 Feb;218(2):67-77.
86. Huebscher H, Fink VV, Steinbruck D, Seiler T. Scheimpflug records without distortion--a mythos? *Ophthalmic Res.* 1999;31(2):134-9.
87. Al-Mezaine HS, Al-Amro SA, Kangave D, Al-Obeidan S, Al-Jubair KM. Comparison of central corneal thickness measurements using Pentacam and ultrasonic pachymetry in post-LASIK eyes for myopia. *Eur J Ophthalmol.* 2010 Sep-Oct;20(5):852-7.
88. Jahadi Hosseini HR, Katbab A, Khalili MR, Abtahi MB. Comparison of corneal thickness measurements using Galilei, HR Pentacam, and ultrasound. *Cornea.* 2010 Oct;29(10):1091-5.
89. Bourges JL, Alfonsi N, Laliberte JF, Chagnon M, Renard G, Legeais JM, et al. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology.* 2009 Nov;116(11):2064-71.
90. Bahar I, Livny E. Keratoconus Assessment by Scheimpflug Imaging. In: Barbara A, editor. *Textbook on Keratoconus New Insights.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2012. p. 58-69.
91. Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol.* 2007 Nov;52 Suppl 2:S109-14.
92. Cezón J, Verdejo A, Bautista MJ. Histéresis corneal. En: RG A, editor. *Queratocono pautas para su diagnóstico y tratamiento.* Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 123-35.
93. Chui WS, Lam A, Chen D, Chiu R. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology.* 2008 Jan;115(1):80-4.
94. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg.* 2005 Jan;31(1):156-62.
95. Goldich Y, Marcovich AL, Barkana Y, Mandel Y, Hirsh A, Morad Y, et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012 Jun;31(6):609-14.
96. Hong J, Xu J, Wei A, Deng SX, Cui X, Yu X, et al. A new tonometer: the Corvis ST tonometer: clinical comparison with noncontact and Goldmann applanation tonometers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan;54(1):659-65.
97. Reznicek L, Muth D, Kampik A, Neubauer AS, Hirneiss C. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2013 Nov;97(11):1410-4.
98. Rojas V. Clasificación del Queratocono. En: RG A, editor. *Queratocono pautas para su diagnóstico y tratamiento.* Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 33-97.
99. Peris C, Menezo JL, Navea A. Tratamiento de la ectasia corneal. Peris C, Menezo JL, editors. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2007.
100. Avitabile T, Franco L, Ortisi E, Castiglione F, Pulvirenti M, Torrisi B, et al. Keratoconus staging: a computer-assisted ultrabiomicroscopic method compared with videokeratographic analysis. *Cornea.* 2004 Oct;23(7):655-60.
101. Lovisolo CF, Calossi A, Ottone AC. Intraestromal inserts in keratoconus and ectatic corneal conditions. In: Lovisolo CF, Fleming JF, Pesando PM, editors. *Intraestromal corneal ring segments.* Canelli, Italia: Fabbiano Editore; 2000. p. 95-163.
102. De Berardinis E, Tieri O, Polzella A, Iuglio N. The chemical composition of the human aqueous humour in normal and pathological conditions. *Exp Eye Res.* 1965 Sep;4(3):179-86.
103. Schiötz HJ. A new tonometer. *Archiv Augenheilkunde.* 1905;52:401-24.
104. Moses RA. The Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol.* 1958 Dec;46(6):865-9.
105. Armaly MF, Rubin ML. Accommodation and applanation tonometry. *Arch Ophthalmol.* 1961 Mar;65:415-23.
106. Gloster J, Perkins ES. The validity of the Imbert-Flick law as applied to applanation tonometry. *Exp Eye Res.* 1963 Jul;2:274-83.
107. Schmidt TA. The clinical application of the Goldmann applanation tonometer. *Am J Ophthalmol.* 1960 May;49:967-78.
108. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol.* 1993 Jul-Aug;38(1):1-30.
109. Kniestedt C, Lin S, Choe J, Bostrom A, Nee M, Stamper RL. Clinical comparison of contour and applanation tonometry and their relationship to pachymetry. *Arch Ophthalmol.* 2005 Nov;123(11):1532-7.
110. Roper DL. Applanation tonometry with and without fluorescein. *Am J Ophthalmol.* 1980 Nov;90(5):668-71.
111. Johnson M, Kass MA, Moses RA, Grodzki WJ. Increased corneal thickness simulating elevated intraocular pressure. *Arch Ophthalmol.* 1978 Apr;96(4):664-5.
112. Mark HH, Mark TL. Corneal astigmatism in applanation tonometry. *Eye (Lond)* 2003 Jul;17(5):617-8.
113. Rask G, Behndig A. Effects of corneal thickness, curvature, astigmatism and direction of gaze on Goldmann applanation tonometry readings. *Ophthalmic Res.* 2006;38(1):49-55.
114. Kanngiesser HE, Kniestedt C, Robert YC. Dynamic contour tonometry: presentation of a new tonometer. *J Glaucoma.* 2005 Oct;14(5):344-50.
115. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M, et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. *Ophthalmology.* 2006 Dec;113(12):2156-62.
116. Kontiola A. A new electromechanical method for measuring intraocular pressure. *Doc Ophthalmol.* 1996;93(3):265-76.
117. Goldblum D, Kontiola AI, Mittag T, Chen B, Danias J. Non-invasive determination of intraocular pressure in the rat eye. Comparison of an electronic tonometer (TonoPen), and a rebound (impact probe) tonometer. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002 Nov;240(11):942-6.
118. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Castillo A, Garcia-Sanchez J. Reproducibility and clinical evaluation of rebound tonometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Dec;46(12):4578-80.
119. Browning AC, Bhan A, Rotchford AP, Shah S, Dua HS. The effect of corneal thickness on intraocular pressure measurement in patients with corneal pathology. *Br J Ophthalmol.* 2004 Nov;88(11):1395-9.
120. Patel S, McLaughlin JM. Effects of central corneal thickness on measurement of intra-ocular pressure in keratoconus and post-keratoplasty. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1999 May;19(3):236-41.

121. Ozbek Z, Cohen EJ, Hammersmith KM, Rapuano CJ. Dynamic contour tonometry: a new way to assess intraocular pressure in ectatic corneas. *Cornea*. 2006 Sep;25(8):890-4.
122. Carlos GV, Moraes D, Tiago S. Modalities of Tonometry and their Accuracy with Respect to Corneal Thickness and Irregularities. *J Optom*. 2008(1):43-9.
123. Papastergiou GI, Kozobolis V, Siganos DS. Assessment of the pascal dynamic contour tonometer in measuring intraocular pressure in keratoconic eyes. *J Glaucoma*. 2008 Sep;17(6):484-8.
124. Mollan SP, Wolffsohn JS, Nessim M, Laiquzzaman M, Sivakumar S, Hartley S, et al. Accuracy of Goldmann, ocular response analyser, Pascal and TonoPen XL tonometry in keratoconic and normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2008 Dec;92(12):1661-5.
125. Rosentreter A, Athanasopoulos A, Schild AM, Lappas A, Cursiefen C, Dietlein TS. Rebound, applanation, and dynamic contour tonometry in pathologic corneas. *Cornea*. 2013 Mar;32(3):313-8.
126. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. [Treatment of keratoconus by collagen cross linking]. *Ophthalmologe*. 2003 Jan;100(1):44-9.
127. Szczotka LB, Barr JT, Zadnik K. A summary of the findings from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. CLEK Study Group. *Optometry*. 2001 Sep;72(9):574-84.
128. Edrington TB, Szczotka LB, Barr JT, Achtenberg JF, Burger DS, Janoff AM, et al. Rigid contact lens fitting relationships in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Optom Vis Sci*. 1999 Oct;76(10):692-9.
129. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye (Lond)*. 2002 Jan;16(1):54-9.
130. Maguen E, Martinez M, Rosner IR, Caroline P, Macy J, Nesburn AB. The use of Saturn II lenses in keratoconus. *CLAO J*. 1991 Jan;17(1):41-3.
131. Rosenthal P, Croteau A. Fluid-ventilated, gas-permeable scleral contact lens is an effective option for managing severe ocular surface disease and many corneal disorders that would otherwise require penetrating keratoplasty. *Eye Contact Lens*. 2005 May;31(3):130-4.
132. Ye P, Sun A, Weissman BA. Role of mini-scleral gas-permeable lenses in the treatment of corneal disorders. *Eye Contact Lens*. 2007 Mar;33(2):111-3.
133. Keating A, Pineda R, 2nd, Colby K. Corneal cross linking for keratoconus. *Semin Ophthalmol*. Sep-Nov;25(5-6):249-55.
134. Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;94(8):965-70.
135. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell JE. *Molecular Cell Biology*. 4 ed. New York: W.H. Freeman and Company; 1999.
136. Siegel RC. Collagen cross-linking. Synthesis of collagen cross-links in vitro with highly purified lysyl oxidase. *J Biol Chem*. 1976 Sep 25;251(18):5786-92.
137. Barnard K, Light ND, Sims TJ, Bailey AJ. Chemistry of the collagen cross-links. Origin and partial characterization of a putative mature cross-link of collagen. *Biochem J*. 1987 Jun 1;244(2):303-9.
138. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1420-32.
139. Elsheikh A, Wang D, Brown M, Rama P, Campanelli M, Pye D. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*. 2007 Jan;32(1):11-9.
140. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Mar 20;1138(3):222-8.
141. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Oct;238(10):822-5.
142. Foote CS. Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. *Science*. 1968 Nov 29;162(3857):963-70.
143. Fujimori E. Cross-linking of collagen CNBr peptides by ozone or UV light. *FEBS Lett*. 1988 Aug 1;235(1-2):98-102.
144. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998 Jan;66(1):97-103.
145. Spoerl E, Huhle M, Kasper M, Seiler T. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologe*. 1997 Dec;94(12):902-6.
146. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620-7.
147. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol*. 1995 Jul;113(7):870-4.
148. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):356-60.
149. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007 May;26(4):385-9.
150. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease: a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Mar;38(2):141-53.
151. Kato Y, Uchida K, Kawakishi S. Aggregation of collagen exposed to UVA in the presence of riboflavin: a plausible role of tyrosine modification. *Photochem Photobiol*. 1994 Mar;59(3):343-9.
152. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond)*. 2004 Jul;18(7):718-22.
153. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004 Jul;29(1):35-40.
154. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica*. 2004 Mar-Apr;218(2):136-40.
155. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Sep;29(9):1780-5.
156. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea*. 2004 Jul;23(5):503-7.
157. Wollensak G, Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea*. 2008 Apr;27(3):353-6.
158. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. *Cornea*. 2004 Jan;23(1):43-9.
159. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007 May;26(4):390-7.
160. Schilde T, Kohlhaas M, Spoerl E, Pillunat LE. Enzymatic evidence of the depth dependence of stiffening on riboflavin/UVA treated corneas. *Ophthalmologe*. 2008 Feb;105(2):165-9.
161. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Feb;32(2):279-83.
162. Muller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol*. 2001 Apr;85(4):437-43.
163. Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, Schilde T, Sandner D, Pillunat LE. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2005 May;222(5):430-6.
164. Gkika M, Labiris G, Kozobolis V. Corneal collagen cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A irradiation: a review of clinical and experimental studies. *Int Ophthalmol*. 2011 Aug;31(4):309-19.
165. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg*. 2008 Sep;24(7):S730-6.
166. Martins SA, Combs JC, Noguera G, Camacho W, Wittmann P, Walther R, et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Aug;49(8):3402-8.
167. Iseli HP, Thiel MA, Hafezi F, Kampmeier J, Seiler T. Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008 Jun;27(5):590-4.
168. Schnitzler E, Spoerl E, Seiler T. Irradiation of cornea with ultraviolet light and riboflavin administration as a new treatment for erosive corneal processes, preliminary results in four patients. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2000 Sep;217(3):190-3.
169. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010 Dec;26(12):942-8.
170. Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Feb;38(2):283-91.
171. Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Qian Y, Herekar S, Krueger RR. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and "flash-linking" using surface wave elastometry. *J Refract Surg*. 2008 Sep;24(7):S748-51.
172. Schumacher S, Oeltiger L, Mrochen M. Equivalence of biomechanical changes induced by rapid and standard corneal cross-linking, using riboflavin and ultraviolet radiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):9048-52.
173. Vinciguerra P. Clinician announces study to evaluate iontophoresis for transepithelial collagen cross-linking. *Ocular Surgery News US Edition [serial on the Internet]*. 2012.
174. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alio JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Aug;33(8):1371-5.
175. Alpíns N, Stamatelatos G. Customized photoastigmatic refractive keratectomy using combined topographic and refractive data for myopia and astigmatism in eyes with forme fruste and mild keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Apr;33(4):591-602.
176. Appiotti A, Gualdi M. Treatment of keratoconus with laser in situ keratomileusis, photorefractive keratectomy, and radial keratotomy. *J Refract Surg*. 1999 Mar-Apr;15(2 Suppl):S240-2.
177. Koller T, Iseli HP, Donitzky C, Ing D, Papadopoulos N, Seiler T. Topography-guided surface ablation for forme fruste keratoconus. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2198-202.
178. Krumeich JH, Kezirian GM. Circular keratotomy to reduce astigmatism and improve vision in stage I and II keratoconus. *J Refract Surg*. 2009 Apr;25(4):357-65.
179. Sun R, Gimbel HV, Kaye GB. Photorefractive keratectomy in keratoconus suspects. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Nov;25(11):1461-6.
180. Tamayo Fernandez GE, Serrano MG. Early clinical experience using custom excimer laser ablations to treat irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Oct;26(10):1442-50.
181. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008 May;34(5):796-801.
182. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec;33(12):2035-40.
183. Barraquer JL. Queratoplastia refractiva. Estudios e informaciones Oftalmológicas. 1949;2:10-30.
184. Blavatskaia ED, Viazovskii IA, Barsegian LG. [Change in corneal curvature in intralaminar homotransplantation of discs of various diameter and thickness]. *Oftalmol Zh*. 1967;22(2):123-8.
185. Fleming JF, Reynolds AE, Kilmer L, Burris TE, Abbott RL, Schanzlin DJ. The intrastromal corneal ring: two cases in rabbits. *J Refract Surg*. 1987;3(227-232).
186. Fink AM, Gore C, Rosen ES. Corneal changes associated with intrastromal corneal ring segments. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb;117(2):282.
187. Asbell PA, Ucakhan OO, Durrie DS, Lindstrom RL. Adjustability of refractive effect for corneal ring segments. *J Refract Surg*. 1999 Nov-Dec;15(6):627-31.
188. Holmes-Higgin DK, Baker PC, Burris TE, Silvestrini TA. Characterization of the aspheric corneal surface with intrastromal corneal ring segments. *J Refract Surg*. 1999 Sep-Oct;15(5):520-8.
189. Rabinowitz YS. INTACS for Keratoconus. *Int Ophthalmol Clin Summer*;50(3):63-76.
190. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2011 Feb;89(1):54-7.
191. Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, Grabner G. One year results of European Multicenter Study of intrastromal corneal ring segments. Part 2: complications, visual symptoms, and patient satisfaction. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Feb;27(2):287-96.

192. Leccisotti A, Fields SV. Angle-supported phakic intraocular lenses in eyes with keratoconus and myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Aug;29(8):1530-6.
193. Budo C, Bartels MC, van Rij G. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lenses for the correction of astigmatism and spherical errors in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2005 May-Jun;21(3):218-22.
194. Kamiya K, Shimizu K, Ando W, Asato Y, Fujisawa T. Phakic toric Implantable Collamer Lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus. *J Refract Surg*. 2008 Oct;24(8):840-2.
195. Leccisotti A. Refractive lens exchange in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006 May;32(5):742-6.
196. Moshirfar M, Fenzl CR, Meyer JJ, Neuffer MC, Espandar L, Mifflin MD. Simultaneous and sequential implantation of intacs and verisyse phakic intraocular lens for refractive improvement in keratectasia. *Cornea*. 2010 Feb;30(2):158-63.
197. Bourne WM, Davison JA, O'Fallon WM. The effects of oversize donor buttons on postoperative intraocular pressure and corneal curvature in aphakic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1982 Mar;89(3):242-6.
198. Duran JA, Malvar A, Diez E. Corneal dioptric power after penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1989 Aug;73(8):657-60.
199. Jaycock PD, Jones MN, Males J, Armitage WJ, Cook SD, Tole DM, et al. Outcomes of same-sizing versus oversizing donor trephines in keratoconic patients undergoing first penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):268-75.
200. Consentino MJ, Chiaradía P. Queratoplastia penetrante en el queratocono. En: RG A, editor. Queratocono: pauta para su diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 295-308.
201. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Al-Mohaimeed M, Al-Swailem S, Zimmerman MB. Postoperative complications after primary adult optical penetrating keratoplasty: prevalence and impact on graft survival. *Cornea*. 2009 May;28(4):385-94.
202. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;52(4):375-96.
203. Villarrubia A. Queratoplastia lamelar anterior profunda con la técnica de Melles para el tratamiento del queratocono. En: RG A, editor. Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones Científicas Argentinas; 2010. p. 325-42.
204. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998 Nov;17(6):618-26.
205. Maurino V, Allan BD, Stevens JD, Tuft SJ. Fixed dilated pupil (Urrets-Zavalía syndrome) after air/gas injection after deep lamellar keratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2002 Feb;133(2):266-8.
206. Rebenitsch RL, Kymes SM, Walline JJ, Gordon MO. The lifetime economic burden of keratoconus: a decision analysis using a markov model. *Am J Ophthalmol*. 2011 May;151(5):768-73 e2.
207. Schaick W, Dooren BT, Mulder PG, Volker-Dieben HJ. Validity of endothelial cell analysis methods and recommendations for calibration in Topcon SP-2000P specular microscopy. *Cornea*. 2005 Jul;24(5):538-44.
208. Cheung SW, Cho P. Endothelial cells analysis with the TOPCON specular microscope SP-2000P and IMAGEnet system. *Curr Eye Res*. 2000 Oct;21(4):788-98.
209. Asri D, Touboul D, Fournie P, Malet F, Garra C, Gallois A, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Dec;37(12):2137-43.
210. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg*. 2008 Sep;24(7):S720-5.
211. Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):369-78.
212. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol*. 2010 Apr;149(4):585-93.
213. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan;37(1):149-60.
214. Guber I, Guber J, Kaufmann C, Bachmann LM, Thiel MA. Visual recovery after corneal crosslinking for keratoconus: a 1-year follow-up study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Mar;251(3):803-7.
215. Ghanem RC, Santhiago MR, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Cornea*. 2014 Jan;33(1):43-8.
216. Arora R, Jain P, Goyal JL, Gupta D. Comparative Analysis of Refractive and Topographic Changes in Early and Advanced Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Collagen Crosslinking. *Cornea*. 2013 Aug 22.
217. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Aug;37(8):1488-92.
218. Greenstein SA, Hersh PS. Characteristics influencing outcomes of corneal collagen crosslinking for keratoconus and ectasia: implications for patient selection. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1133-40.
219. Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, Hersh PS. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Dec;36(12):2105-14.
220. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Apr;37(4):691-700.
221. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jul;37(7):1282-90.
222. Sloot F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Aug;39(8):1141-5.
223. Koller T, Iseli HP, Hafezi F, Vinciguerra P, Seiler T. Scheimpflug imaging of corneas after collagen cross-linking. *Cornea*. 2009 Jun;28(5):510-5.
224. Toprak I, Yildirim C. Effects of corneal collagen crosslinking on corneal topographic indices in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2013 Nov;39(6):385-7.
225. Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006 Oct;25(9):1057-9.
226. Chow VW, Biswas S, Yu M, Wong VW, Jhanji V. Intraoperative pachymetry using spectral-domain optical coherence tomography during accelerated corneal collagen crosslinking. *Biomed Res Int*. 2013;2013:848363.
227. Doors M, Tahzib NG, Eggink FA, Berendschot TT, Webers CA, Nuijts RM. Use of anterior segment optical coherence tomography to study corneal changes after collagen cross-linking. *Am J Ophthalmol*. 2009 Dec;148(6):844-51 e2.
228. Toprak I, Yildirim C. Scheimpflug parameters after corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2013 Jun 9;23(6):793-8.
229. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, Kounis GA, Panagopoulou SI, Grentzelos MA. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan;153(1):24-8.
230. Gokhale NS. Corneal endothelial damage after collagen cross-linking treatment. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1495-8.
231. Coskunseven E, Jankov MR, 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2009 Apr;25(4):371-6.
232. Bueller M SE, Seiler T, Mrochen M. UV collagen cross-linking of the cornea: safety aspects and design of a UV illumination system. *Progress in Biomedical optics and Imaging Proc SPIE*. 2008(6844):1-11.
233. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Aug;35(8):1358-62.
234. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol*. 2008 Oct;146(4):527-33.
235. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Nov;33(11):1982-4.
236. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Dec;33(12):2135-7.
237. Wollensak G, Hammer T, Herrmann CI. Haze or calcific band keratopathy after crosslinking treatment?. *Ophthalmologie*. 2008 Sep;105(9):864-5.
238. Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*. 2009 May;28(4):474-6.
239. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea*. 2010 Jan;29(1):117-9.
240. Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross-linking in a patient with keratoconus and Down syndrome. *Ophthalmologie*. 2011 Oct;107(10):951-2, 4-5.
241. Labiris G, Kaloghianni E, Koukoulas S, Zissimopoulos A, Kozobolis VP. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus: a case report. *J Med Case Rep*. 2011;5:152.
242. Seiler TG, Schmidinger G, Fischinger I, Koller T, Seiler T. Complications of corneal cross-linking. *Ophthalmologie*. 2013 Jul;110(7):639-44.
243. Kymionis GD. Intraocular pressure measurements after corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(10):1724-7.
244. Gkika MG, Labiris G, Kozobolis VP. Tonometry in keratoconic eyes before and after riboflavin/UVA corneal collagen crosslinking using three different tonometers. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Mar-Apr;22(2):142-52.
245. Romppainen T, Bachmann LM, Kaufmann C, Kniestedt C, Mrochen M, Thiel MA. Effect of riboflavin-UVA-induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec;48(12):5494-8.
246. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):146-55.
247. Beshtawi IM, O'Donnell C, Radhakrishnan H. Biomechanical properties of corneal tissue after ultraviolet-A-riboflavin crosslinking. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Mar;39(3):451-62.
248. Goldich Y, Barkana Y, Morad Y, Hartstein M, Avni I, Zadok D. Can we measure corneal biomechanical changes after collagen cross-linking in eyes with keratoconus?—a pilot study. *Cornea*. 2009 Jun;28(5):498-502.
249. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. *Am J Ophthalmol*. 2000 Oct;130(4):429-40.
250. Liu JH. Diurnal measurement of intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2001 Oct;10(5 Suppl 1):S39-41.
251. Moreno-Montanes J, Maldonado MJ, Garcia N, Mendiluce L, Garcia-Gomez PJ, Segui-Gomez M. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Mar;49(3):968-74.
252. Goel S, Ganger A, Gupta V. Bilateral Juvenile Onset Primary Open-angle Glaucoma Among Keratoconus Patients. *J Glaucoma*. 2013 Nov 14.
253. McMonnies CW, Boneham GC. Corneal responses to intraocular pressure elevations in keratoconus. *Cornea*. 2010 Jul;29(7):764-70.
254. Congdon NG, Broman AT, Bandeen-Roche K, Grover D, Quigley HA. Central corneal thickness and corneal hysteresis associated with glaucoma damage. *Am J Ophthalmol*. 2006 May;141(5):868-75.
255. Brown KE, Congdon NG. Corneal structure and biomechanics: impact on the diagnosis and management of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):338-43.
256. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet*. 2013 Feb;45(2):155-63.

ANEXO

Comunidad de Madrid

SaludMadrid

Servicio Madrileño de Salud

Hospital Clínico San Carlos

Nombre:

Apellidos:

DNI:

NHC:

Adjunte pegatina o rellene los datos del paciente

CROSS-LINKING CORNEAL

¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA?

La técnica quirúrgica de implantación cross-linking corneal se realiza con anestesia local (a veces con sedación) y sólo excepcionalmente general. Consiste en la aplicación de vitamina B2 o riboflavina sobre la córnea, tras lo cual se radia con rayos ultravioleta A durante un tiempo variable (3-30 minutos). Antes de la instilación de la riboflavina puede ser necesario retirar el epitelio de la córnea para mejorar la absorción y aumentar el efecto. Es importante la colaboración del paciente.

¿PARA QUÉ SIRVE?

Tiene como finalidad reforzar la córnea induciendo la formación de uniones entre las fibras de colágeno corneal, lo que permite reducir la velocidad de progresión de la ectasia corneal (queratocono, ectasia post-LASIK, etc.) y en algunos casos detenerla. En ocasiones permite una mayor tolerancia a gafas y/o lentillas.
También puede emplearse en el tratamiento de la queratopatía bullosa (edema corneal) y de úlceras corneales.

¿QUÉ CONSECUENCIAS IMPORTANTES PRODUCIRÁ LA INTERVENCIÓN?

En general, la agudeza visual que se puede conseguir después de la cirugía no será superior a la previa con corrección óptica. La visión puede no recuperarse aunque la operación sea satisfactoria si existe lesión en otras partes del globo ocular, alteraciones en la retina, patología del nervio óptico, ojo vago, etc. El principal objetivo de la cirugía es enlentecer la progresión de la ectasia corneal, reducir el dolor de la queratopatía bullosa o mejorar la cicatrización de la úlcera corneal.
Después de la cirugía pueden aparecer molestias, fotofobia, lagrimeo, etc. normalmente secundarias al proceso de epitelización corneal.

La evolución postoperatoria habitualmente permite la incorporación a actividades cotidianas de forma progresiva que le irá comentando el oftalmólogo. Precisa tratamiento con colirios y ocasionalmente tratamiento general.

¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER?

•Riesgos frecuentes:

En el postoperatorio inmediato puede aparecer dolor y/o sensación de cuerpo extraño, que remite con tratamiento y al completar la epitelización. La epitelización se realiza en una semana en la mayoría de los casos, pero puede retrasarse dependiendo del estado previo del epitelio corneal. En estos casos existe riesgo de infección que requerirá profilaxis con antibióticos. No se han comunicado lesiones secundarias a la radiación UVA en cristalino o retina, dada la escasa penetración de la radiación empleada.

•Riesgos específicamente relacionados con el paciente:

¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO?

En mi caso particular, se ha considerado que este es el tratamiento más adecuado, pero existen otras alternativas, de cuyos beneficios y riesgos he sido satisfactoriamente informado. Con todo, no existe otro tratamiento que haya demostrado reducir la progresión de la ectasia corneal.

¿QUÉ CONSECUENCIAS SON PREVISIBLES DE LA NO REALIZACIÓN?

Si la cirugía no se realiza la ectasia seguirá su evolución, requiriendo según el grado de patología tratamientos en un futuro.

Validado Comité de Ética Asistencial (Sept. 2013)

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DECLARACIONES Y FIRMAS

PACIENTE

D. /Dª. conDNI.....declaro que el/la médico, Dr./Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención. También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual, y las consecuencias previsibles de su no realización. He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que me realicen dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento. Sé que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

En..... ade.....de 20.....

Firmado: el/la paciente

REPRESENTANTE LEGAL

D. /Dª. con DNI..... y domicilio encallenº..... declaro que el/la médico, Dr./Dra., me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve esta exploración/intervención. También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, que éste es el procedimiento más adecuado para la situación clínica actual del paciente y las consecuencias previsibles de su no realización. He comprendido perfectamente todo lo anterior, he podido aclarar las dudas planteadas, y **doy mi consentimiento** para que realicen al paciente D. /Dª. con DNI....., dicha exploración/intervención. He recibido copia del presente documento.

En..... ade.....de 20.....

Firmado: el/la representante

MÉDICO

Dr./Dra..... He informado a este/a paciente, y/o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento descrito, de sus riesgos y alternativas, y de las consecuencias previsibles de su no realización, dejando constancia en la historia clínica. Asimismo, se le preguntó sobre posibles alergias, la existencia de otras enfermedades o cualquier otra circunstancia patológica personal que pudiera condicionar la realización de la exploración/intervención. Se incorpora este documento a la historia clínica del paciente.

En..... ade.....de 20.....

Firma, nº de colegiado:

NEGATIVA DEL PACIENTE A LA REALIZACIÓN ☐

REVOCACIÓN DE LA DECISIÓN POR EL PACIENTE ☐

En..... ade.....de 20.....

Firmas: Paciente

Médico Dr. /Dra.
nº colegiado

